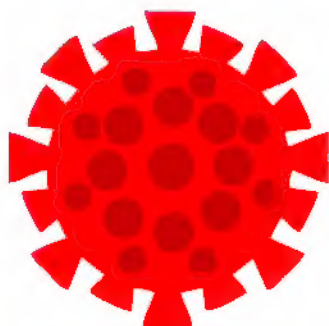
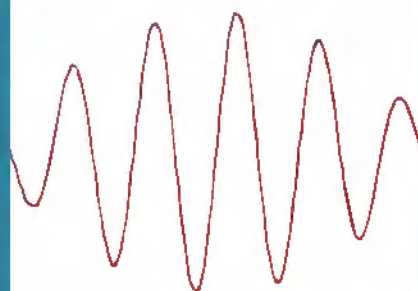
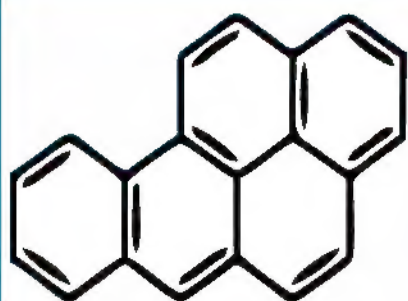


РАМИЗ БАЙРАМОВ

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, способствующие развитию ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



РАМИЗ БАЙРАМОВ

**ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ,
способствующие развитию
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

БАКУ – 2021

Рецензенты

Алиев Дж.А.

академик Национальной Академии Наук Азербайджана,
профессор, доктор медицинских наук

Давыдов М.И.

академик Российской Академии Наук,
профессор, доктор медицинских наук

Научный редактор

Амирасланов А.Т.

академик Национальной Академии Наук Азербайджана,
профессор, доктор медицинских наук

Рамиз Байрамов

*(профессор на кафедре онкологии Азербайджанского Медицинского Университета,
доктор медицинских наук)*

Б32 **ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.**

Баку: "APOSTROF-A", 2021. – 552 с.

ISBN 978-9952-527-61-2

Книга направлена на изучение современных аспектов эпидемиологических закономерностей злокачественных новообразований, роли внешних и внутренних факторов, патологий и заболеваний, способствующих развитию самых распространенных злокачественных опухолей. В книге рассмотрены также роли наследственных расстройств в развитии разных злокачественных новообразований. Книга предназначена для врачей, специализирующихся в онкологии, для начинающих онкологов и широкого круга врачей разных специальностей, а также для студентов медицинских университетов в качестве дополнительного источника знаний.

© РАМИЗ БАЙРАМОВ, 2021

*Посвящается всем моим учителям и светлой памяти
моих родителей – матери Байрамовой Гюлары Юнис кызы
и отца Байрамова Бахтияра Дунямалы оглы,
которые тоже были моими учителями – первыми
учителями и учили меня быть трудолюбивым,
ответственным и объективным.*

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	6
1. Эпидемиология злокачественных опухолей и канцерогенные факторы	7
2. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака кожи	35
3. Факторы и заболевания, способствующие развитию меланомы кожи	71
4. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака губы	87
5. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака слизистой оболочки полости рта	99
6. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака слюнных желез	114
7. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака глотки	117
8. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака гортани	124
9. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака трахеи	130
10. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака легкого	133
11. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака пищевода	147
12. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака желудка	162
13. Факторы и заболевания, способствующие развитию гепатоцеллюлярного рака	180
14. Факторы и заболевания, способствующие развитию холангиокарциномы	193
15. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака поджелудочной железы	200
16. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака тонкого кишечника	212
17. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака толстого кишечника	220
18. Факторы и заболевания, способствующие развитию гастроинтестинальной стромальной опухоли	239
19. Факторы и заболевания, способствующие развитию гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей	244
20. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака анального канала	251
21. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака молочной железы	256
22. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака яичника	280
23. Факторы и заболевания, способствующие развитию неэпителиальных злокачественных опухолей яичника	292
24. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака фаллопиевой трубы	301
25. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака тела матки	304
26. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака шейки матки	316
27. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака влагалища	326
28. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака вульвы	331
29. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака почки	336
30. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака мочевого пузыря	350
31. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака предстательной железы	362
32. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака яичка	370
33. Факторы и заболевания, способствующие развитию негерминогенных опухолей яичка	379
34. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака щитовидной железы	384
35. Факторы и заболевания, способствующие развитию рака парашитовидной железы	397

36. Факторы и заболевания, способствующие развитию аденокортикального рака	401
37. Факторы и заболевания, способствующие развитию мягкотканых сарком	409
38. Факторы и заболевания, способствующие развитию сарком костей	421
39. Факторы и заболевания, способствующие развитию мезотелиомы	433
40. Факторы и заболевания, способствующие развитию злокачественных опухолей глаза	438
41. Факторы и заболевания, способствующие развитию синоназальной карциномы	445
42. Факторы и заболевания, способствующие развитию лимфомы Hodgkin	448
43. Факторы и заболевания, способствующие развитию лимфом non-Hodgkin	455
44. Факторы и заболевания, способствующие развитию солидных злокачественных опухолей у детей	469
Факторы и состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития злокачественных опухолей	490
Заболевания и патологии, ассоциирующиеся с высоким риском развития злокачественных опухолей	500
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с высоким риском развития злокачественных опухолей	504
Локализация генов в хромосомах, вовлеченных в наследственные расстройства, ассоциирующиеся с высоким риском развития злокачественных опухолей	510
Список аббревиатур	517
Литература	518

ПРЕДИСЛОВИЕ

Онкологические заболевания продолжают занимать одно из ведущих мест среди причин смерти человека и остаются одной из серьезных проблем здравоохранения и общества. Изменение интересов человечества в области промышленности, в экономике, в военной сфере и т.д. репительные открывают новые возможности для повышения интенсивности и экстенсивности факторов, играющих роль в развитии злокачественных опухолей – канцерогенных факторов. Уменьшение интенсивности и экстенсивности канцерогенных факторов является задачей комплексной, требующей совместных усилий политиков, экологов, специалистов сельского хозяйства и пищевой промышленности, сотрудников здравоохранения и т.д., и потому добиться улучшения в данном вопросе во многих случаях представляется невозможным. Несмотря на достаточное развитие медицины и здравоохранения, заболеваемость злокачественными опухолями продолжает повышаться по всему миру по указанной причине.

Уменьшение контакта с канцерогенными факторами, успешное лечение заболеваний, способствующих развитию злокачественных опухолей, своевременное обнаружение наследственных расстройств, ассоциирующихся с высоким риском развития злокачественных новообразований, являются важными задачами для уменьшения смертных случаев от злокачественных заболеваний. Упомянутые задачи входят в область действия не только онкологов, но и требуют совместного действия врачей всех специальностей.

Целью данной книги является подробное освещение канцерогенных факторов по локализациям опухолей, механизмов развития злокачественных опухолей под воздействием разных канцерогенных агентов, ситуаций их интенсивного контакта с человеком и путей снижения риска развития злокачественных заболеваний. В книге также систематично освещены заболевания и наследственные расстройства, способствующие развитию злокачественных новообразований в разных органах, что исключительно важно для предотвращения развития злокачественных опухолей и выявить их на ранней стадии развития. Систематичное и методичное изложение наследственных расстройств, описание их ассоциаций с разными злокачественными опухолями также создают возможности для более глубокого понимания клинических и биологических особенностей соответствующих новообразований и для применения более эффективной лечебной тактики, так как генетический профиль злокачественных опухолей обуславливает их чувствительность к химиотерапии и радиотерапии и, соответственно, прогноз данных заболеваний. Таким образом, данная книга вносит свой вклад в углублении знаний врачей, специализирующихся в области онкологии, молодых онкологов, а также врачей смежных специализаций относительно причин развития злокачественных опухолей и путей их профилактики.

Книга предназначена для врачей, специализирующихся в онкологии, молодых онкологов, широкого круга врачей, занимающихся соответствующими заболеваниями и расстройствами, ассоциирующимися с высоким риском развития злокачественных опухолей. Книга также может использоваться студентами медицинских университетов как дополнительный источник знаний.

В книге преднамеренно сохранены имена авторов, связанные с определенными заболеваниями и синдромами, во всемирно признанном варианте употребления, во избежание ошибок при русском варианте произношения. Очень редкие опухоли не освещены в данной книге по причине того, что недостаточно фактов, подтверждающих их ассоциацию с факторами внешней среды или определенными заболеваниями ввиду редкости соответствующих опухолей.

В заключение хочу выразить глубокую признательность всем авторам статей, редакторам научно-медицинских журналов, руководителям издательства, профессиональных веб-сайтов и организаций, которые великодушно отозвались на мою просьбу и дали разрешение на использование в книге их иллюстраций, которые значительно повысили информационный объем данной книги.

Заранее приношу извинения у читателей за возможные допущенные ошибки в книге и прошу сообщить автору в случае их обнаружения.

Р.Б.Байрамов
Профессор на кафедре онкологии
Азербайджанского Университета,
доктор медицинских наук

ГЛАВА 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И КАНЦЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Злокачественные опухоли наблюдались в течение всей истории человечества. Древние египетские и греческие врачи отмечали существование новообразований, название которым дал Гиппократ. Однако подробная информация о них была получена лишь в начале прошлого века. В начале 1900-х гг. злокачественные новообразования в США заняли 8-е место среди всех причин смерти, а во второй половине прошлого века, заняв 4-е место, составили причину каждого четвертого случая смерти.

Ежегодно в среднем регистрируется 246 новых случаев злокачественных опухолей (исключая рак¹ кожи) на 100 000 населения по всему миру. Учитывая объективные причины, можно предположить, что реальная заболеваемость злокачественными новообразованиями может быть выше данной цифры. В странах Северной Америки, Европы, Океании, где средняя продолжительность жизни выше (достигает 78-80 лет), доля смертности от онкологических заболеваний составляет 19-23%. И наоборот, в странах Африки, где средняя продолжительность жизни составляет 42-52 года, доля смертности от этих заболеваний не выше 4-5%. Итак, в странах, где средняя продолжительность жизни выше 75 лет, каждый 3-й человек умирает от зло-

Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2 раза больше в развитых странах. По данным ВОЗ (2019 г.), злокачественные опухоли являются первой или второй причиной смерти людей моложе 70 лет в 112 из 183 стран, третьей или четвертой – в следующих 23 странах.



¹ Слово «рак» является переводом термина «cancer» в мировой медицинской номенклатуре, но, в отличие от первого, «cancer» означает злокачественную опухоль в целом. Термину «рак» соответствует «carcinoma» в мировой медицинской литературе. Однако придерживаясь традиционной терминологии в медицинской литературе, написанной на русском, здесь и далее слово «рак» будет означать злокачественную опухоль, исходящую из эпителиальной ткани.

Приблизительный процент случаев смерти от онкологических заболеваний в структуре причин смерти в разных географических регионах мира. На основании диаграммы, составленной Cancer Research UK.

качественных новообразований, а где она ниже 50 лет – у каждого 27-го человека причину смерти составляют онкологические заболевания.

По приблизительным данным, ежегодно по всему миру каждая 200-я женщина и каждый 250-й мужчина приобретают злокачественную опухоль. По мере повышения возраста эта цифра еще больше увеличивается, и в год у каждого 100-го мужчины старше 60 лет развивается злокачественное новообразование. В целом ежегодно в мире регистрируется более 19 млн новых случаев злокачественной опухоли, исключая рак кожи (GLOBOCAN, 2020). Повышение средней продолжительности жизни, улучшение диагностических возможностей, более широкое осведомление людей о злокачественных опухолях – все это привело к тому, что наблюдается повышение (абсолютное) заболеваемости злокачественными новообразованиями на >3.0% в год. Как указано выше, в 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев злокачественных опухолей и 9,96 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. Данные цифры составляли, соответственно, 12,7 млн и 7,6 млн в 2008 г. Таким образом, по сравнению с 2008 г. число новых случаев злокачественных опухолей повысилось на 52% в 2020 г., в то время как население Земного шара в 2020 г. увеличилось на 15,4% по сравнению с 2008 г. (7 836 млрд и 6,789 млрд, соответственно).

Злокачественные опухоли портят жизнь не только онкологическим больным, но также представляют собой серьезное бремя для семей этих больных и для общества в целом. По данным последних лет, в США и Европе каждый второй мужчина и каждая третья женщина уходят из жизни от злокачественных опухолей. В этих регионах каждая вторая/третья семья испытывает горе, исходящее от злокачественных новообразований. По данным 2000 года, финансовый расход по причине злокачественных опухолей в США достиг 107 млрд долларов в год. По данным ВОЗ, влияние этих опухолей на мировую экономику в 2010 г. составило приблизительно 116 трлн долларов.

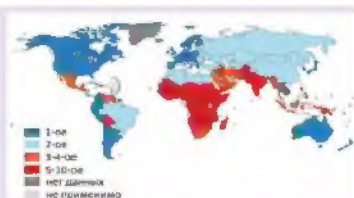
Эпидемиологические закономерности распространения злокачественных опухолей

Заболеваемость разными злокачественными новообразованиями среди людей, живущих в различных географических, бытовых, культурных, социально-экономических условиях, различна, что дает ценную информацию о возможных причинах заболевания.

Изучение заболеваемости злокачественными опухолями у иммигрантов по отношению к местному населению дает ясные представления о том, какие именно факторы играют основную роль в развитии данной опухоли – факторы окружающей среды или факторы, связанные с генетической, этнической или расовой принадлежностью. Заболе-

Пятью самыми распространенными злокачественными опухолями в 2020 г. по всему миру являлись рак молочной железы (11,7%), рак легкого (11,4%), рак предстательной железы (7,3%), рак толстого кишечника (6,0%) и рак желудка (5,6%).

Пятью злокачественными опухолями, лидирующими в 2020 г. в мировом списке причин смерти от злокачественных опухолей, являлись: рак легкого (18,0%), рак печени (8,3%), рак желудка (7,7%), рак молочной железы (6,9%) и рак толстого кишечника (5,8%).



Ранжирование злокачественных опухолей как причины смерти в возрасте <70 лет в 2015 г. по всему миру. С разрешения IARC/WHO: Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424. Перевод с английского языка на русский выполнен автором IARC/WHO не несет ответственности за точность данного перевода.

В 2016 г. в США было зарегистрировано 1 685 000 новых случаев (192 100 000) злокачественных опухолей и 595 690 случаев смерти от них. В последние годы показатель заболеваемости остался стабильным у женщин (по отношению к данным предыдущих годов) и демонстрировал снижение на 3,1% у мужчин по отношению к данным 2009-2012 гг. (в основном благодаря резкому снижению случаев диагноза рака предстательной железы).

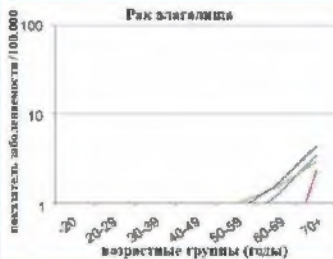
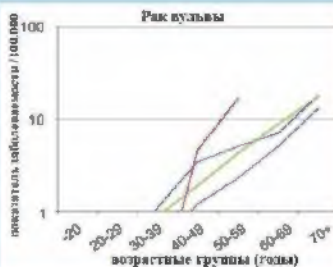
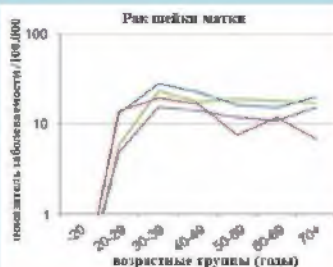
Злокачественные опухоли являются самым значимым барьером в задаче повышения продолжительности жизни людей во всех странах мира.

В 2016 г. злокачественные опухоли заняли второе место среди причин смерти в США, при этом они заняли первое место в 21 штате благодаря значительному сокращению смертности от сердечных заболеваний.

ваемость раком толстого кишечника у японских иммигрантов в США примерно одинакова с соответствующим показателем среди местного населения, но в 6 раз выше, чем у людей, проживающих в Японии. Наряду с этим, заболеваемость раком молочной железы у местных американцев в 6 раз выше по отношению к населению Японии, но лишь в 1.5 раза выше в сравнении с японскими иммигрантами в США. Заболеваемость раком желудка, напротив, примерно в 12-15 раз выше у населения Японии по отношению к населению США, но всего в 2 раза выше у японских иммигрантов в США (живущих последние 20 лет в США) по отношению к местным американцам. Приведенные данные указывают на решающую роль факторов окружающей среды, а также образа жизни в развитии данных злокачественных опухолей.

Параллельная возрастная динамика заболеваемости двух и более опухолей подтверждает роль одинаковых канцерогенных факторов в развитии данных новообразований. Возрастная динамика заболеваемости раком яичника и раком тела матки демонстрирует, что заболеваемость обеими опухолями повышается к концу репродуктивного возраста, а их пик наблюдается в менопаузальном периоде. Наряду с этим, в отличие от злокачественных новообразований желудочно-кишечных органов (рака желудка, рака толстого кишечника, рака поджелудочной железы и т.д.), заболеваемость которых продолжает повышаться и после 60 лет, рак яичника и рак тела матки не демонстрируют подобной динамики. Указанные аргументы подтверждают, что рак яичника и рак тела матки связаны общими канцерогенными факторами, которые не одинаковы с факторами, играющими роль в развитии рака желудка, рака толстого кишечника и рака поджелудочной железы. Серьезное различие наблюдается и в возрастной динамике заболеваемости раком молочной железы по сравнению с раком толстого кишечника. У женщин в возрасте 40 лет рак молочной железы наблюдается в 14 раз чаще в сравнении с колоректальной карциномой, в то время как у женщин в возрасте 80 лет рак толстого кишечника наблюдается гораздо чаще. Аналогичное различие также наблюдается в возрастной динамике заболеваемости рака шейки матки, рака влагалища и рака вульвы, несмотря на то, что все указанные анатомические структуры смежные, причем рак в данных органах почти всегда встречается в плоскоклеточном варианте. Если рак шейки матки чаще всего наблюдается в молодом и среднем возрасте, то рак влагалища встречается в основном в пожилом возрасте, и указанные карциномы по данному свойству не имитируют рак вульвы. Это свидетельствует о том, что факторы, играющие роль в развитии рака молочной железы и колоректальной карциномы, различны. Так же, как и не идентичны факторы, способствующие развитию рака шейки матки, рака влагалища и рака вульвы.

Риск развития злокачественных опухолей у мигрантов, переселившихся в регионы с высокой интенсивностью канцерогенных факторов, неуклонно снижается в каждом последующем поколении, и наоборот, повышается у поколений мигрантов, переселившихся в регионы с высокой интенсивностью факторов.



Изображения, иллюстрирующие показатели заболеваемости рака шейки матки, рака вульвы и рака влагалища в зависимости от возраста женщин в Дании (синяя линия), Исландии (красная линия), Норвегии (зеленая линия) и Швеции (фиолетовая линия) в 2004-2006 гг. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Nygard M. et al. *PLoS ONE*, 2014; 9: e88323 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

Распространение злокачественных опухолей по географическим регионам

В разных регионах мира разные злокачественные опухоли характеризуются различным уровнем заболеваемости. Это связано с тем, что в развитии разных злокачественных опухолей играют роль разные факторы окружающей среды и интенсивность упомянутых канцерогенов разная в разных географических регионах.

Заболеваемость той или иной злокачественной опухолью может наблюдаться с разницей до 200 раз в разных регионах мира. К примеру, в Австралии заболеваемость раком кожи в 200 раз выше по отношению к Индии, заболеваемость раком пищевода в северных регионах Китая примерно в 100 раз выше по отношению к Нидерландам, заболеваемость гепатоцеллюлярным раком в Уганде почти в 100 раз выше по отношению к Бирмингему (Великобритания). Различные показатели заболеваемости каким-нибудь злокачественным новообразованием в разных географических регионах указывают на то, что в развитии данной опухоли основную роль играют факторы окружающей среды.

Соотношения гистологических вариантов опухолей также могут быть различными в регионах с высокой и с низкой заболеваемостью данным новообразованием. Например, в регионах, где заболеваемость раком пищевода очень высокая (в северной части Китая, в прикаспийских областях Ирана), данная карцинома наблюдается, в основном, в плоскоклеточном варианте, и наоборот, в странах с очень низкой заболеваемостью (в США) рак пищевода встречается, в основном, в варианте аденокарциномы. Рак желудка в регионах, где заболеваемость карциномой желудка очень высокая (в Японии, в Корее), в основном встречается в варианте интестинального типа рака (по классификации Laipen), в регионах, где заболеваемость раком желудка очень низкая (в Северной Америке), доля диффузного типа рака (по классификации Laipen), напротив, выше. Это указывает на то, что развитие плоскоклеточного рака пищевода, или интестинального рака желудка, более сильно связано с факторами окружающей среды, а также на высокую интенсивность соответствующих факторов в упомянутых регионах.

Иногда одна и та же опухоль демонстрирует аналогичные показатели заболеваемости в разных регионах, географически отдаленных друг от друга. Например, колоректальный рак с наибольшей заболеваемостью обнаруживается в англоязычных странах — в США, Англии, Австралии, Новой Зеландии. Ясно, что между развитием рака и языковым фактором не существует прямой связи, но, скорее всего, это связано с тем, что языковая общность приводит к схожести образа жизни и кулинарии, которые играют важную роль в развитии данной карциномы. Рак пищевода с

Несмотря на то, что население Европы составляет примерно 10% населения мира, 23,4% случаев злокачественных новообразований наблюдается именно в Европе (согласно GLOBOCAN, 2018), что указывает на разность интенсивности факторов, связанных с географической особенностью, и на разность возрастного состава населения Европы.



Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (приблизительный) раком желудка (на 100 000 населения) в определенных географических регионах мира. Согласно данным Bray F Et al (2018) М — мужчины, Ж — женщины

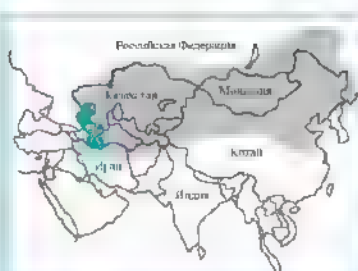


Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (приблизительный) раком печени (на 100 000 населения) в определенных географических регионах мира. Согласно данным Bray F Et al. (2018) М — мужчины, Ж — женщины

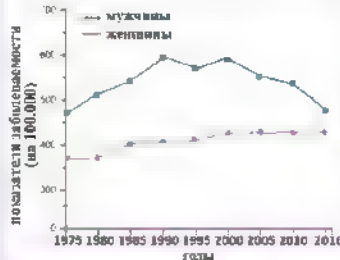
самой высокой заболеваемостью наблюдается в так называемом «поясе рака пищевода», который тянется от Ирана (в основном северной его части) через Центральную Азию и северо-центральную часть Китая до его восточных границ, охватив юг России, независимо от этнической структуры этих стран. Это указывает на решающую роль факторов окружающей среды в развитии данного рака. В указанном регионе 90% случаев рака пищевода приходится на долю плоскоклеточного рака. Аналогичная ситуация с заболеваемостью раком почки в Чехии и в соседних с Чехией областях Германии, несмотря на то, что население Чехии составляет 1 5% населения всей Европы, 3% всех случаев рака почки в Европе обнаруживается именно там. Примечательно, что как в самой Чехии, так и в располагающихся рядом с Чехией регионах Германии (в Бранденбурге и Мекленбурге) показатель заболеваемости раком почки выше по сравнению с другими регионами Германии, и схож с показателем в Чехии, и таким образом, не зависит от этнического состава населения.

Динамика заболеваемости злокачественными опухолями

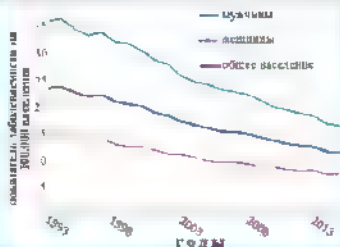
Изменения, происходящие в образе жизни, в направлении деятельности и в культуре питания населения в определенном регионе или по всему миру, приводят к постепенному или резкому повышению либо снижению заболеваемости определенными злокачественными опухолями. Эти изменения часто дают ключ к определению факторов, играющих роль в развитии соответствующих опухолей. Начиная со второй четверти прошлого века по сей день в заболеваемости раком желудка наблюдается легкое, но беспрекословное снижение по всему миру. Но это не касается заболеваемости раком зрострагастрального перехода, несмотря на смежность данных анатомических структур. Если в конце XX века, по сравнению со второй четвертью прошлого века, по всему миру наблюдалось 30-40%-е снижение заболеваемости раком желудка, то только в течение последних четырех десятилетий заболеваемость раком зрострагастрального перехода повысилась в три раза во многих странах Европы. Указанные аргументы дают основание для вывода о том, что канцерогенные факторы для развития рака желудка и рака зрострагастрального перехода не идентичны. Снижение заболеваемости раком желудка объясняется постоянной доступностью свежих фруктов и овощей (за счет широкого применения холодильников, в связи с чем в настоящее время продукты питания реже хранят в соленом и копченом виде) и уменьшением инфекции *H. Pylori* в связи с улучшением санитарных условий и применением эффективных антибиотиков. Следует отметить, что снижение заболеваемости раком желудка происходило за счет уменьшения случаев интестинального типа рака желудка (см. глава 12).



Географическая область с наивысшей заболеваемостью раком пищевода по всему миру («пояс рака пищевода»)



Динамика в показателях заболеваемости злокачественными новообразованиями в США (по стандартному населению США 2000 г.). Согласно данным Siegel R. L. et al. (2019).



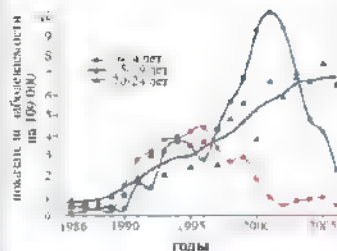
Динамика показателей заболеваемости раком желудка в Великобритании в 1993-2015 гг. (по стандартному населению Европы). На основании графика, составленного Cancer Research UK.

Резкое повышение в последние десятилетия заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Беларусь (особенно среди подростков и юношей) связывается с ядерной катастрофой в Чернобыле в 1986 году. Англоязычные страны (США, Англия, Австралия, Новая Зеландия), как правило, всегда выделялись самой высокой заболеваемостью раком толстого кишечника, но в последнее время динамика стабилизировалась и даже наблюдается незначительное снижение. В Испании, которая всегда характеризовалась низким показателем заболеваемости колоректальным раком, в последнее время, наоборот, наблюдается повышение заболеваемости данной карциномой, что объясняется постепенной сменой образа жизни, называемого «вестернизацией» (ограничение физической активности, ожирение, употребление большого количества красного мяса, регулярный прием алкоголя и т.д.) среди населения упомянутой страны. Повышение в последние десятилетия заболеваемости раком легкого у женщин на западе связано со все более распространяющимся курением среди местных представительниц женского пола у упомянутого населения. Этот фактор и стал причиной того, что в последнее время плоскоклеточный рак легкого, который раньше у женщин обнаруживался реже, наблюдается среди них все чаще по сравнению с аденокарциномой данного органа.

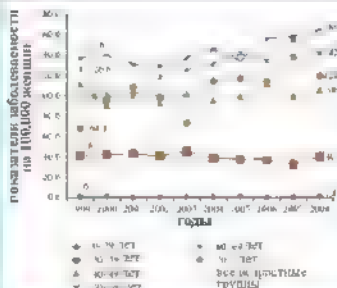
По сравнению с 1980-ми гг. заболеваемость раком молочной железы на 30% повысилась к концу 1990-х годов в западных странах, что объясняется широким применением гормонозаместительной терапии в указанном периоде времени и улучшением скрининговых программ по данной карциноме. Начиная с 2000 г., заболеваемость раком молочной железы снизилась в США, Великобритании, Австралии и Франции, что объясняется тем, что в этих странах все меньше стали применять гормонозаместительную терапию. Однако в последнее время заболеваемость раком молочной железы повысилась в странах Азии и Африки, что связывается с постепенной «вестернизацией» образа жизни в данных регионах. Резкое снижение (на 7%) показателя заболеваемости раком предстательной железы в США объясняется тем, что, согласно рекомендациям USPSTF, в последнее десятилетие все реже применяется PSA-тест для скрининга данного рака у людей старше 75 лет.

Распространение злокачественных опухолей по возрасту и полу

Известно, что нормальные клетки превращаются в злокачественные в результате мутаций генов (в обоих аллелях соответствующих генов), контролирующих деление клеток, и мутацию претерпевает сначала один аллель гена, а затем, по мере продолжения воздействия канцерогена, и второй аллель подвергается мутации. Очевидно, что соответствующие гены во всех клетках определенного органа



Показатели заболеваемости раком щитовидной железы на радиоактивно загрязненных территориях Беларуси в зависимости от возрастных групп после аварии на Чернобыльской АЭС. Доступно по лицензии СС BY 4.0 Yamashita Sh. et al. *Thyroid*, 2018, 28 (1) 1-22 (перевод с английского языка на русский выполнен датером).

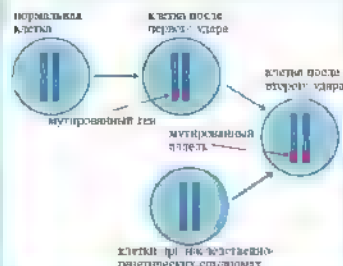


Динамика заболеваемости раком молочной железы у женщин в провинции Гариби (Египет) в 1999-2008 гг. Повышение показателей данной карциномы в определенных возрастных группах объясняется «вестернизацией». Доступно по лицензии СС BY 4.0 Hirko K.A. et al. *J Cancer Epidemiol* 2013 Article ID 916394 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

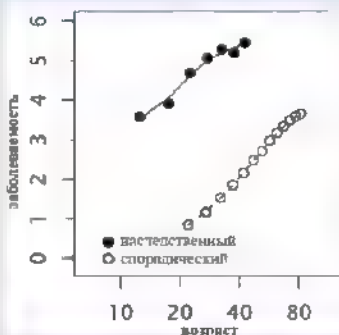
одновременно не подвергаются мутации. Со временем все больше клеток приобретают один мутированный аллель гена (если продолжается воздействие соответствующего канцерогена), и когда вероятность мутации второго аллеля увеличивается до значительного уровня (это зависит от соотношения клеток с одним мутированным аллелем к клеткам с немутированным геном), могут происходить мутации во втором аллеле. В таком состоянии функция данного супрессорного (опухолевого роста) гена теряется и создаются условия для трансформации нормальной клетки в злокачественную. Естественно, для совершения всех этих процессов требуется достаточное время, причем даже не годы, а целые десятилетия. Таким образом, по мере повышения возраста растет и риск развития злокачественных опухолей. Другими словами, заболеваемость злокачественными опухолями (почти всеми) повышается с возрастом, и это продолжается до конца жизни. Поэтому доля смертности от злокачественных опухолей напрямую зависит от средней продолжительности жизни населения данного региона. Как указано выше, в странах, где средняя продолжительность жизни выше 75 лет, каждый третий человек умирает от онкологических заболеваний, а где она ниже 50 лет — каждый 27-й.

Развитие злокачественных опухолей на фоне наследственных расстройств в молодом или юношеском возрасте объясняется тем же механизмом. Так как у лиц с наследственными мутациями в супрессорных (опухолевого роста) генах один аллель во всех клетках наследован мутированным, то достаточно воздействия канцерогена на другой аллель гена в любой клетке при первом же контакте, чтобы запустить процесс малигнизации.

Некоторые злокачественные опухоли в одних регионах мира наблюдаются в пожилом, в других регионах — в более молодом возрасте. Это связано с тем, что в возникновении данной опухоли участвуют разные канцерогены, интенсивность которых различна в разных регионах мира, и, в зависимости от образа жизни, люди в разных возрастных периодах имеют контакт с ними. К примеру, в возникновении гепатоцеллюлярного рака решающую роль играют такие факторы, как воздействие воздействию афлатоксина, продуцируемого *Aspergillus flavus*, заражение вирусами гепатита В и С, регулярный прием алкоголя в значительном количестве. Афлатоксин существует в чернах и изделиях из дробленого зерна, в основном в Африке. Аналогично вирусы гепатита В и С очень распространены в Африке и Азии и мало распространены в Европе. Наоборот, алкоголь принимается больше в Европе, чем в Африке и Азии. Следовательно, контакт с канцерогенными факторами в Африке и Европе происходит в разные периоды жизни. Человек с ранних дней жизни подвергается воздействию афлатоксина и вирусов гепатита В и С, но прием алкоголя осуществляет-



Схематическое изображение, иллюстрирующее «теорию двойного удара» Клидсона: нормальные клетки превращаются в злокачественные благодаря подверганию мутации обоих аллелей соответствующего гена в результате двойного удара. Для трансформации в злокачественные клетки клеткам организма с наследственным расстройством (с аутосомно-доминантным типом наследования) требуется всего один удар канцерогена.



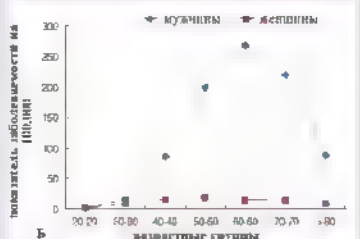
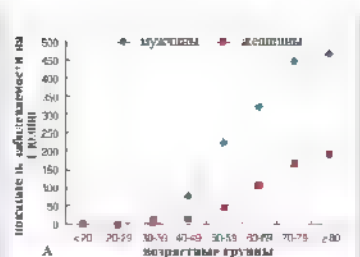
Заболеваемость (на 100 000) раком толстого кишечника, показанная в логарифмической шкале (log₁₀) в зависимости от возраста при наследственных (при синдроме семейного аденоматозного полипоза) и спорадических случаях. С разрешения: Frank S.A. *PNAS*, 2005, 102 (4): 1071-1075. Copyright (2005) National Academy of Sciences, U.S.A. (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

Во второй половине прошлого столетия Мозамбик характеризовался самым высоким показателем заболеваемости гепатоцеллюлярным раком (примерно в 60 выше, чем у светлокожего населения США), где средний возраст соответствующих больных составил 38 лет (больше 60 лет для светлокожих в США).

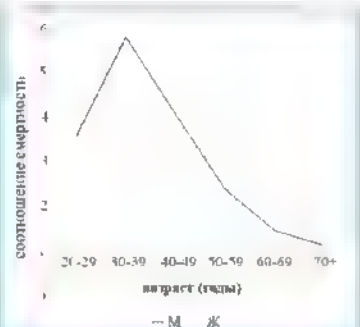
ся, в основном, в конце (или после) второго десятилетия жизни. Если теоретически представить, что период с первого воздействия канцерогенных факторов до обнаружения злокачественных опухолей составляет приблизительно 25-30 лет, то не представляется трудным объяснить, почему средний возраст больных гепатоцеллюлярным раком в Африке и Азии может быть на 15-20 лет моложе по отношению к соответствующим больным в Европе.

Злокачественные опухоли тех или иных органов характеризуются разной заболеваемостью среди людей мужского и женского пола. Разница может варьироваться от 1,5 раза до десятков раз. Разная заболеваемость одной злокачественной опухолью среди мужчин и женщин связана с характерным гормональным статусом, особенностями работы, образом жизни и т.д. По отношению к мужчинам несравнимо высокая заболеваемость раком молочной железы у женщин связана с характерным гормональным статусом женского организма. Рак кожи (на лице) и рак губы наблюдаются в несколько раз чаще у мужчин по сравнению с женщинами, что связано с тем, что в развитии данных карцином основную роль играет подвержение воздействию ультрафиолетового излучения и тем, что воздействию данного фактора более интенсивно подвергаются мужчины в связи с особенностями их работы. Меланома кожи на конечностях и на туловище в несколько раз чаще наблюдается у женщин, что связано с более открытой одеждой, из-за чего кожа на открытых участках тела подвергается воздействию ультрафиолетовых лучей. Более высокая заболеваемость гепатоцеллюлярным раком у мужчин связана с тем, что мужчины чаще нуждаются в гемотрансфузии и что наркомания больше распространена среди представителей данного пола, что создает условия для заражения вирусами гепатита В и С. Кроме того, мужчины более склонны к приему алкоголя, нежели женщины. Преимущественная распространенность рака легкого у мужского населения по сравнению с женским связана с более широким распространением курения среди мужчин. В странах, где пик эпидемии курения зафиксирован в середине прошлого века (в Дании, Великобритании, США) и позже (в Испании, Венгрии), сегодня наблюдается снижение показателей заболеваемости раком легкого у мужчин и стабилизация или повышение у женщин.

Половой гормональный статус играет роль не только в развитии злокачественных опухолей половых органов или протекции от них, он также влияет на развитие злокачественных опухолей других органов, что приводит к различию заболеваемости данной опухолью по половому признаку. Например, рак поджелудочной железы у мужчин до 55 лет примерно в 1,7 раза чаще наблюдается в сравнении с женщинами того же возраста. По мере повышения возраста данное различие постепенно выравнивается у представителей обоих полов в возрасте старше 75 лет. Данный аргумент



А — заболеваемость раком печени в Коре по возрастным группам в 1999-2011 гг.
Б — распространенность алкогольного цирроза печени в Коре по возрастным группам в 2011 г. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Lee E.-Y. et al. *Epidemiol Health*, 2015, 37:e2015016 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).



Соотношение смертности от рака печени у темнокожего населения к данному показателю у светлокожих людей в Южной Африке в 1995-2015 гг., соответственно, у мужчин (М) и у женщин (Ж). Доступно по лицензии CC BY 4.0: Mak D. et al. *BMJ Cancer*, 2018, 18: 798-806 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

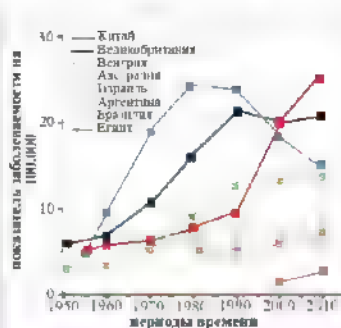
косвенно указывает на возможную протективную роль женских половых органов по отношению к раку поджелудочной железы

Разные гистологические варианты одной и той же злокачественной опухоли могут наблюдаться в характерных возрастных группах. Это, скорее всего, отражает природу основного канцерогенного фактора. Например, у молодых женщин пролиферация инвазивного лобулярного рака молочной железы меньше по сравнению с женщинами постменопаузального возраста, что объясняется приемом гормонозаместительной терапии в старшем возрасте. Рак желудка у молодых людей чаще всего наблюдается в варианте *диффузного рака* (согласно классификации Lauren), у более взрослых — *интестинального рака*. Это объясняется тем, что в развитии диффузного рака желудка основную роль играют наследственно-генетические факторы, которые приводят к развитию рака характерно в молодом возрасте. Интестинальный тип рака желудка развивается, как правило, на фоне интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка, которая сопровождает длительное хроническое заболевание (хронический атрофический гастрит), развивающееся на фоне длительного воздействия факторов окружающей среды. Учитывая тот факт, что для завершения каждого этапа (хронический атрофический гастрит → метаплазия → дисплазия → карцинома) требуется десятилетие (или больше) данного канцерогенеза, не представляется сложным объяснить, почему интестинальный тип рака желудка наблюдается в пожилом и старческом возрасте.

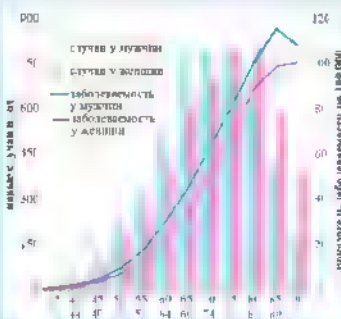
Несмотря на то, что вульва, влагалище и шейка матки являются смежными анатомическими структурами, создающими как бы анатомическую единицу по отношению к канцерогенным факторам, и покрыты плоскоклеточным эпителием, и карцинома данных органов в отдельности сильно ассоциируется с заражением HPV (HPV16, HPV18), средний возраст соответствующих больных при обнаружении карциномы существенно различен (как и различен возрастной пик заболеваемости), что указывает на различную восприимчивость к канцерогенным факторам и на то, что в развитии рака данных анатомических структур могут играть роль кофакторы (см. стр. 11)

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

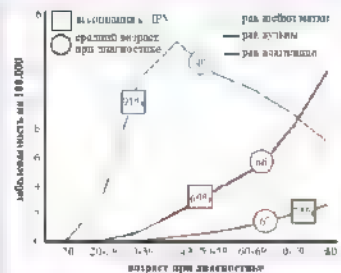
Злокачественные опухоли могут развиваться из любых клеток организма. В зависимости от того, с какой частотой данная ткань имеет контакт с определенным канцерогенным фактором и воздействию какой его интенсивности она подвергается, злокачественные опухоли из одной ткани развиваются часто, из другой — часто или редко. Несмотря на



Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком легкого у женщин в разных странах мира в 1950-2014 гг. Согласно данным Torre L.A. et al. (2017).



Заболеваемость раком поджелудочной железы в зависимости от пола и возраста в Великобритании в 2013-2015 гг. На основании графика, составленного Cancer Research UK.



Заболеваемость HPV-ассоциированными карциномами в США в 2011-2015 гг. и средний возраст больных при диагностике. Согласно данным Viscis L.J. et al. (2016).

то, что эпителиальная ткань составляет примерно 4-5% всей массы тела организма, приблизительно 90% случаев злокачественных опухолей развиваются из эпителиальных клеток. Это связано с тем, что, вне зависимости от их природы и путей воздействия, канцерогенные факторы в первую очередь и с большей интенсивностью находятся в контакте с эпителиальными клетками. Другими словами, канцерогенные факторы с наибольшей интенсивностью воздействуют на эпителиальные клетки, когда находятся в контакте с организмом. Ультрафиолетовые лучи, достигающие поверхности Земного шара, воздействуют на эпителиальные клетки открытых участков кожи, что способствует развитию рака и меланомы кожи. Канцерогены, поступающие в организм в составе воздуха, в первую очередь вступают в контакт с эпителием дыхательных путей и с альвеолярным эпителием легких (естественно, в высокой концентрации с первыми), что может привести к развитию рака гортани и рака легкого. Канцерогены, поступающие в организм в составе пищи, в первую очередь и в наибольшей концентрации находятся в контакте с эпителием слизистой оболочки пищеварительного тракта. Всосавшись из просвета пищеварительного тракта в портальную систему, канцерогены попадают кровотоком в печень и находятся в контакте с гепатоцитами, которые также являются эпителиальными клетками. Большая часть канцерогенов извлекается из портального кровотока гепатоцитами, экскретируется в желчные пути и вступает в контакт с холянгиоцитами и т.д. Именно по этой причине злокачественные опухоли реже развиваются в тканях (мышечной, соединительной и нервной), которые не имеют прямого контакта с канцерогенными факторами.

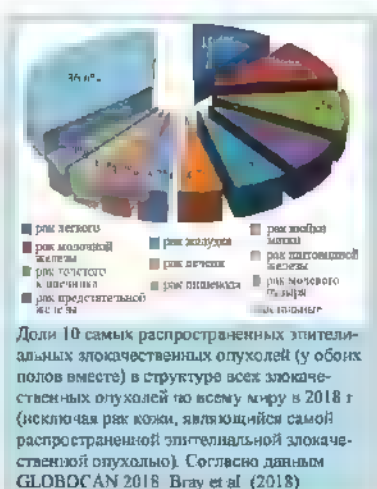
Канцерогенные факторы

Факторы, способствующие развитию злокачественных новообразований, называются *канцерогенными факторами*. Канцерогенные факторы представляют собой разнообразие мутагенов, которые вызывают мутации именно в тех генах, которые ответственны за деление и рост клеток. К таким генам относятся гены-супрессоры опухолевого роста, гены, репарирующие дефекты в ДНК, протоонкогены, гены, связанные с апоптозом и т.д.

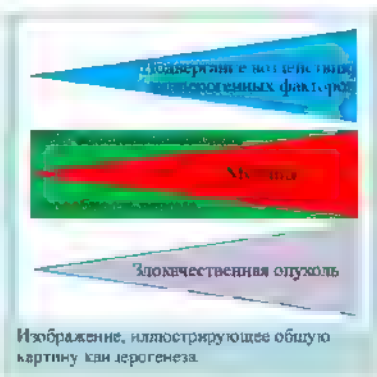
Как указано выше, ежегодно в мире обнаруживается более 18 млн новых случаев злокачественных новообразований, и данная цифра продолжается увеличиваться. Причиной большинства случаев злокачественных новообразований являются определенные канцерогены, которые будут обсуждаться ниже.

МАИЗО (IARC) делит канцерогенные факторы на нижеследующие группы (2020 г.).

группа 1 – агенты с доказанной канцерогенностью (12) агент,



Несмотря на то, что масса мышечной ткани составляет приблизительно 35% всей массы организма, злокачественные опухоли, развивающиеся из мышечной ткани, составляет приблизительно 0.2% всех случаев злокачественных новообразований. Это, скорее всего, благодаря тому, что мышечная ткань не имеет прямого контакта с канцерогенными агентами, независимо от их природы и путей воздействия.



группа 2а – агенты с вероятной канцерогенностью (89 агентов),

группа 2б – агенты с возможной канцерогенностью (315 агентов)

группа 3 – агенты, канцерогенность которых не классифицирована (49 агентов)

В зависимости от того, что является источником канцерогена – внешняя среда или сам организм, канцерогенные факторы делятся на 2 основные группы: **внешние (экзогенные) факторы** и **внутренние (эндогенные) факторы**. В зависимости от природы, экзогенные факторы подразделяются на 3 подгруппы: **химические, физические и биологические (инфекционные) канцерогены**. В свою очередь, эндогенные факторы можно разделить на 5 подгрупп: **наследственные факторы, гормональные факторы, иммунный фактор, метаболические нарушения и структурные вариации врожденного или приобретенного характера (анатомические)**.

В развитии разных злокачественных новообразований играют роль разные канцерогенные факторы, и в зависимости от локализации и гистоструктуры опухолей степень значимости данных факторов различна. Например, если в этиологической картине рака легкого, гортани и мочевого пузыря экзогенные факторы демонстрируют явное превосходство, то в развитии рака молочной железы они просто играют значительную роль. Независимо от своей природы, факторы окружающей среды вызывают злокачественную опухоль путем воздействия на генетический аппарат и внутриклеточную систему энзимов, играющих роль в делении клеток. Следует отметить, что экзогенные факторы включают в себя множественные факторы, сопровождающие индивидуальный образ жизни (см. ниже). 80-85% заболеваемости злокачественными опухолями являются результатом подвергания воздействию факторов окружающей среды. Развитие подавляющего большинства злокачественных опухолей из эпителиальной ткани явно отражает решающую роль внешних факторов. Как указано выше, эпителиальная ткань составляет примерно 4-5% массы тела организма, а около 90% случаев злокачественных новообразований развивается из этой ткани.

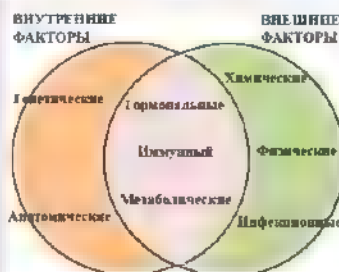
Важно отметить, что большинство экзогенных факторов или повышение их интенсивности или экстенсивности являются результатом человеческой деятельности, так как в течение миллионов лет живые существа развивали протективные механизмы против естественных канцерогенных факторов в той интенсивности, в которой живая природа имела контакт с ними.

Химические канцерогены

По отношению к другим (физическим и биологическим) канцерогенным агентам окружающей среды химичес-



Изображение, иллюстрирующее приблизительные доли внешних факторов, считающихся причиной развития злокачественных опухолей.



Внешние канцерогены играют особую роль в развитии злокачественных новообразований у взрослых, внутренние канцерогены – в развитии педиатрических злокачественных опухолей.

Этиология злокачественных опухолей мультифакторная, т.е. в развитии конкретного злокачественного новообразования играют роль множественные внешние и внутренние факторы, одновременно или последовательно.

Пример совместного действия множественных внутренних факторов

генетический + гормональный → рак молочной железы при НРМЖ

Пример совместного действия внутренних и внешних факторов

Генетический + физический (УФ-радиация) → рак кожи при пигментной ксеродерме
Совместное действие множественных внутренних и внешних факторов.

Генетический + иммунный + НРВ-инфекция + УФ-радиация → ПБК кожи при верруциформной эпидермодисплазии.

кие канцерогены занимают 1-е место по количеству случаев злокачественных опухолей, ассоциирующихся с их воздействием. Значительная часть химических веществ имеет существенный канцерогенный потенциал.

Первые представления о роли химических факторов в развитии злокачественных новообразований сложились в конце XVIII века, когда было замечено, что необычное количество случаев рака мочевого пузыря среди рабочих фабрик красок. Учитывая тот факт, что день за днем в быту и производстве внедряются новые химические соединения и проведение исследований для изучения канцерогенеза для каждого химического соединения является нелегкой задачей, сложно составить список по их канцерогенному потенциалу.

Большинство канцерогенных агентов, согласно классификации МАИЗО, являются химическими канцерогенами (см. выше). *К веществам с доказанной канцерогенностью (доказанным канцерогенам)* относятся формальдегид, бензпирен, бензен, бензидин, винилхлорид, 2-нафтиламин, трихлорэтилен, афлатоксин, тиотепла, циклофосфамид, этанол, бусульфан, мелфалан, циклоспорин, азатиоприн, диэтилstilбестрол, тамоксифен, фенацетин, толуидин, мышьяк и его соединения, бериллий, кадмий, хром и его соединения, этанол в алкогольных напитках. *К веществам с вероятной канцерогенностью (к вероятным канцерогенам)* винилфторид, акриламид, тетрахлорэтилен (перхлорэтилен), цисплатин, адриамицин, нитрогенмустард, хлорамфеникол, анаболические стероиды. *К веществам с возможной канцерогенностью (к возможным канцерогенам)* фенолфталеин, нафталин, меламина, диметиламиноазобензен, ацетальдегид, тиоурацил, метронидазол, сульфасалазин, дакарбазин, фенobarбитал, митомицин С, свинец, никель, кобальт и его соединения.

Большинство (или почти все) химических канцерогенов являются продуктом результата целенаправленной деятельности человека и предназначались для медицинской, коммерческой, сельскохозяйственной, военной или других целей. И, разумеется, число химических канцерогенов будет повышаться в течение дальнейшей деятельности людей, несмотря на порой вводимые ограничения на использование отдельных веществ.

Большинство канцерогенных веществ имеет прямое канцерогенное влияние на организм. Некоторые вещества не являются канцерогенами, но после поступления в организм преобразуются в соединения, которые приобретают канцерогенное свойство. Например, нитраты в составе пищи или никотин в сигаретном дыме сами по себе не имеют канцерогенного эффекта, но, поступая в организм, нитраты в конечном результате могут преобразоваться в нитроза-

В 1880-1890 гг. в Лондоне в больнице "St. Bartholomew's Hospital" из 30 больных, получающих лечение по поводу рака мочевого пузыря, 29 были чистильщиками печных труб. В 1910-1912 гг. 29% чистильщиков печных труб умерли от рака мочевого пузыря.

После «Большого пожара в Лондоне» в 1666 г. был принят новый пожарный кодекс, который предписывал узкую, извилистую конфигурацию печных труб. Для чистки таких труб пользовались трудом детей в возрасте от 3 с половиной лет и старше. После установления связи между раком мочевого пузыря и чисткой печных труб в 1773 г. английским хирургом Percival Pott (1714-1788) в 1788 г. был принят парламентский акт, согласно которому детям младше 8 лет запрещалось работать в чистке печных труб и предписывалось принимать ванну не реже одного раза в неделю. Несмотря на это, большинство чистильщиков печных труб, следуя лондонской традиции, принимали ванну 3 раза в год. Они считали: «Зачем принимать ванну сегодня, если собираешься залезть в пыльную, грязную трубу завтра».

Химические канцерогены могут влиять либо на определенный орган, не представляя опасности для других органов, либо могут представлять опасность сразу для нескольких органов. Афлатоксин, к примеру, вызывает рак только в печени, нафталин — в мочевом пузыре, а нитрозамины и полициклические ароматические углеводороды — во многих органах, в зависимости от путей воздействия.



Выхлопные газы насыщены ароматическими углеводородами, ароматическими аминами, частицами, смолами и т.д.

мины в просвете желудка (см. глава 12), и никотин, всасываясь в кровь (из альвеол легких) и подвергаясь метаболизму в легких, печени, почках, преобразуется в нитрозамыны. В первом случае они представляют опасность для развития рака желудка, во втором – для многих злокачественных опухолей в разных органах

Факторы окружающей среды, связанные с образом жизни и характером профессии, могут повлиять на организм несколькими канцерогенами. Например, в составе сигаретного дыма и выхлопных газов существуют ароматические углеводороды (бензол, 3,4-бензпирен), ароматические амины (нафтиламины), частицы смолы, которые являются концентратом потенциальных канцерогенов для тех или иных тканей или органов. Упомянутые канцерогены существуют в составе дыма и смолы, которые образуются в результате горения углеводородсодержащих топлив (угля, продуктов нефти, дров, торфа и т.д.). Ароматические амины, такие как 2-нафтиламин, бенз(о)пирен, которые используются или образуются в производстве резины и кожи, чаще способствуют развитию рака мочевого пузыря у рабочих, занятых в производстве ароматических аминов. У рабочих, работающих на фабриках по производству асбеста, никеля, хрома, в шахтах добычи золота и железа, рак легкого наблюдается в несколько раз чаще

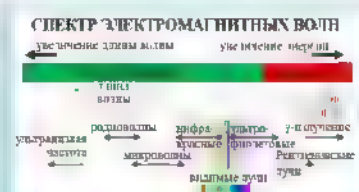
Физические канцерогены

К физическим канцерогенам относятся ионизирующие и ультрафиолетовые лучи, механические и термические факторы. Ионизирующая и ультрафиолетовая радиация заслуживает особого внимания из-за сильной канцерогенности. Указанные факторы классифицируются в *первой группе канцерогенных агентов* (в группе агентов с доказанной канцерогенностью) согласно классификации МАИЗО. К ионизирующей радиации относятся гамма-лучи, рентгеновские лучи, космические лучи, альфа- и бета-частицы. Такие, имеющие высокую энергию, лучи с высокой частотой волн могут поражать ДНК клеток и приводить к развитию злокачественных клеток. Лучи, имеющие электромагнитную энергию с низкой частотой волн (микроволны, радиоволны и т.д.) не способны поражать ДНК клеток и способствовать развитию злокачественных клеток

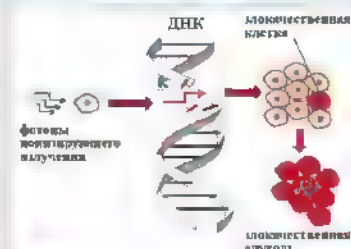
Ионизирующая радиация является причиной развития примерно 4-5% случаев злокачественных опухолей. Несмотря на то, что данный фактор способен вызывать злокачественный процесс почти во всех органах, к воздействию ионизирующей радиации особенно чувствительны костный мозг, щитовидная железа и молочная железа.

За год человек подвергается воздействию ионизирующей радиации в суммарной дозе 3.6 мSv (миллизиверта). Источниками такой дозы являются космические лучи и расщепление радионуклидов, находящихся в Земле

Исследования, проведенные на однояйцевых близнецах, подтверждают, что развитие около 90% случаев злокачественных новообразований связано с образом жизни, который включает в себя разнообразную комбинацию многочисленных факторов окружающей среды. Факторы окружающей среды сказываются не только на развитии спорадических случаев злокачественных опухолей, но также злокачественных новообразований, ассоциированных с наследственными расстройствами. Мутация второго аллеля гена (при наследственных гетерозиготных мутациях) тоже происходит под воздействием факторов окружающей среды



Спектр электромагнитных волн и их источники



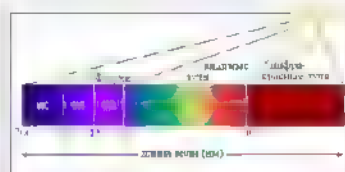
Схематическое изображение, иллюстрирующее образование злокачественной опухоли в результате воздействия ионизирующего излучения.



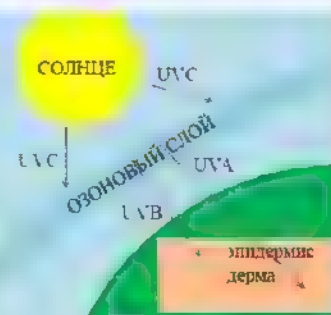
(0,3 мSv), радионуклиды (в основном из ^{40}K), существующие в организме (0,4 мSv), радон (2 мSv), медицинская радиация (0,5 мSv) и продукты питания, выращиваемые в почве, загрязненной радиоактивными веществами в результате ядерных взрывов (0,1 мSv). Повышение указанной суммарной дозы на каждый миллизиверт в год приводит к приросту случаев смерти от онкологических заболеваний на 3–5 случаев на 100.000 населения в год. Молодые люди более чувствительны к воздействию ионизирующих радиаций по сравнению с пожилыми.

Ультрафиолетовые лучи представляют собой фракцию электромагнитных волн солнечного излучения с самой короткой длиной (200–400 нм) и занимают спектральный диапазон между видимым и рентгеновским излучениями. Ультрафиолетовые лучи делятся на три диапазона по длине волны: *диапазон А (UVA)* – длина волн 315–400 нм, *диапазон В (UVB)* – длина волн 280–315 нм, *диапазон С (UVC)* – длина волн 200–280 нм. Ультрафиолетовые лучи с высокой частотой (UVC) поглощаются озоновым слоем атмосферы, и до поверхности Земли достигают средневолновой (UVB) и длинноволновой (UVA) диапазоны, которые имеют меньшую энергию по отношению к UVC. Иными словами, из-за того, что озоновый слой атмосферы не пропускает диапазон UVC, роль таких лучей в развитии меланомы кожи незначительная (несмотря на то, что данная фракция имеет наименьшую энергию). В развитии злокачественных опухолей кожи играют роль UVB и фракция диапазона UVA, близкая к UVB. Из-за того, что эритема и солнечный ожог кожи вызывается UVB, которые анамнестически имеют связь с раком и меланомой кожи, данный диапазон принимается особенной канцерогенной фракцией. Следует отметить, что нуклеиновые кислоты и белки поглощают ультрафиолетовые лучи диапазона UVB. Несмотря на то, что пик поглощения охватывает лучи длиной 260–280 нм, которые соответствуют диапазону UVC, они, как указано выше, не достигают поверхности Земли. Таким образом, в результате поглощения нуклеиновыми кислотами UVB повреждается ДНК.

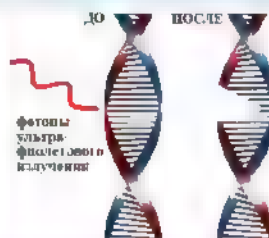
Интенсивность ультрафиолетовых лучей гораздо выше в географических широтах, близких к экватору. Следует отметить, что ультрафиолетовые лучи не способны проникать в глубоко лежащие ткани, поэтому представляют опасность для развития только рака кожи, меланомы кожи и рака губы. Пигмент меланин, продуцируемый в меланоцитах, имеет способность поглощать ультрафиолетовые лучи. Поэтому ультрафиолетовые лучи представляют большую опасность для светлого населения в сравнении с темнокосыми, латиноамериканцами и азиатами. По этой причине рак кожи несравнимо чаще наблюдается в Австралии, так как она находится в близкой к экватору географической широте и население данного региона светлее. Рыже-



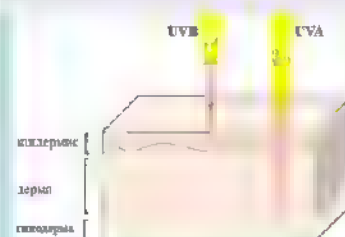
Фракции солнечного излучения



Достигаемость фракций ультрафиолетовых лучей на поверхность Земного шара и их проникновение в слои кожи.



Схематическое изображение, иллюстрирующее повреждение генетического аппарата клеток кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей



Схематическое изображение, иллюстрирующее способность диапазонов ультрафиолетовых лучей проникать в слои кожи и в глубжележащие клетчатки.

волосые люди, лица с синдромами хрупкости хромосом (пигментной ксеродермой, синдромом Bloom, анемией Fanconi и т.д.) особенно чувствительны к канцерогенному воздействию ультрафиолетовых лучей (см. главы 2, 3)

Ионизирующая радиация вызывает расщепление, фрагментацию, делецию и транслокацию в цепи ДНК, что приводит к развитию злокачественных клеток. При ультрафиолетовом облучении происходит два вида повреждения: образование 6-4 фотопродуктов (образуются между смежными пиримидиновыми остатками) и циклобутан-пиримидиновых димеров (образуются остатками тимина и цитозина), которые ведут к превращению нуклеотидов в виде C→T, CC→TT, что является характерным признаком мутагенеза, вызванного ультрафиолетовыми лучами

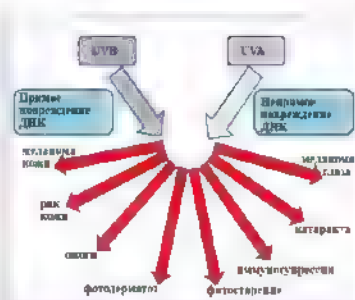
Очень горячие напитки (> 65° C) классифицируются МАИЗО в группе канцерогенных агентов 2А (*в группе агентов с вероятной канцерогенностью*). Данный фактор, повреждая слизистую оболочку верхнего пищеварительного тракта, делает ее уязвимой к воздействию сильных канцерогенов, к тому же хроническая термическая ирритация сама может привести к развитию рака органов верхнего пищеварительного тракта

Несмотря на то, что хроническая травматизация (механическая ирритация) тканей не классифицируется МАИЗО в группы канцерогенов, есть мнение, что она может вызывать злокачественную опухоль в определенных локализациях. Считается, что острые края кариозных зубов путем хронической травматизации могут привести к развитию рака СОПР. Не исключается, что это связано с тем, что нарушение интактности слизистой оболочки в результате хронической травматизации может делать данный участок уязвимым к воздействию других канцерогенов. Развитие рака СОПР чаще на краях языка косвенно подтверждает роль данного фактора. Трение папилломы кожи или невуса о твердые части одежды также может привести к малигнизации доброкачественных новообразований

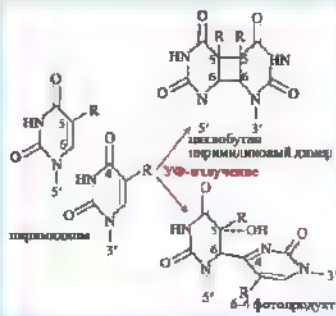
Биологические канцерогены

Биологические канцерогены представляют собой живые существа, определенные микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы) и паразиты. Предполагается, что примерно 15-18% (21-26% в малоразвитых, 5-9% в развитых странах) случаев злокачественных опухолей ассоциируется с биологическими канцерогенными агентами

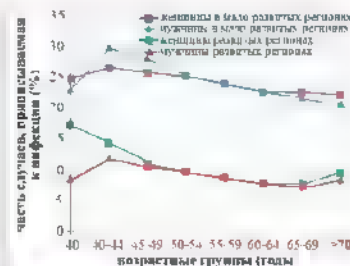
К биологическим канцерогенам *первой группы* (группы агентов с доказанной канцерогенностью), согласно классификации МАИЗО, относятся *вирус Epstein Barr (EBV)*, определенные типы *вируса папилломы человека (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35 и др.)*, *герпесный вирус саркомы Kaposi (KSHV, другое название – вирус герпеса 8-го типа – HHV8)*, *вирус иммунодефицита человека 1-го типа*



Результаты подвергания воздействию ультрафиолетового излучения



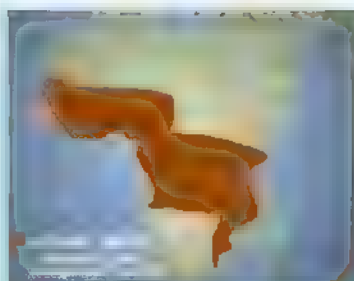
Схематическое изображение повреждения ДНК под воздействием ультрафиолетового излучения с образованием циклобутан-пиримидиновых димеров и 6-4 фотопродуктов.



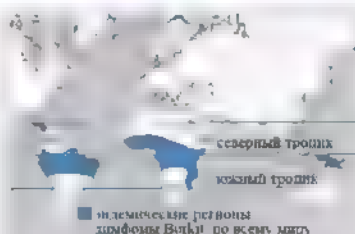
Пропорция случаев злокачественных опухолей в 2012 г., приписываемая к инфекции в зависимости от пола, возраста и статуса развития региона. Согласно данным Plummer M et al (2016)

(HIV1), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), 1-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV1), *H. Pylori*, *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*. Некоторые опухоли, ассоциирующиеся с определенными вышеуказанными канцерогенными агентами, носят эндемический характер и наблюдаются в конкретных регионах. Несмотря на то, что EBV – это возбудитель вирус, лимфома Burkitt, которая ассоциируется с данным вирусом, демонстрирует эндемический характер распространения и наблюдается в тропической Африке (в Африке к югу от Сахары), где бушует эндемия малярии (*P. falciparum*). В упомянутом регионе 90% случаев лимфомы Burkitt ассоциируются с EBV. Примечательно, что 10% случаев рака желудка связывается с EBV, и в отличие от лимфомы Burkitt и карциномы носоглотки (больше половины случаев назофарингеальной карциномы по всему миру обнаруживается в Китае, где она в 90% случаев ассоциируется с EBV), EBV-ассоциированный рак желудка не демонстрирует эндемический характер. Следует отметить, что в США карцинома носоглотки и лимфома Burkitt очень редко ассоциируются с EBV. HTLV1 – это эндемический вирус для южных регионов Японии и зоны Карибского моря, являющийся причиной Т-клеточной лейкемии. Другие опухоли, вызванные определенными биологическими канцерогенами, могут наблюдаться во всех регионах мира с разным уровнем заболеваемости. HPV16 и HPV18 являются причиной примерно 70% случаев рака шейки матки, и уровень заболеваемости данным раком варьируется в разных регионах. Риск заражения HPV и, соответственно, заболеваемость раком шейки матки различны в зависимости от религиозной принадлежности, обычаев и т.д. Инфекция *H. pylori* наблюдается во всех регионах мира, но распространенность данной инфекции выше в Восточной Азии, поэтому самая высокая заболеваемость раком желудка наблюдается в указанном регионе и 60% случаев рака желудка по всему миру обнаруживается в 4 странах Восточной Азии (в Монголии, Корее, Китае и Японии).

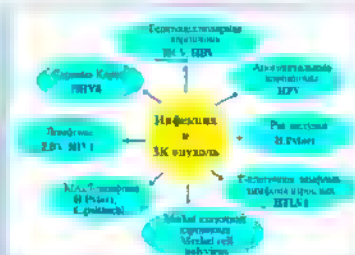
Биологические канцерогены могут способствовать развитию конкретной опухоли в конкретном органе (единственной опухоли или опухолей различных гистоструктур в одном и том же органе) или в разных органах. Заражение *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* ассоциируется только с холангиокарциномой. Не установлены ассоциации между указанными паразитами и злокачественными опухолями другой локализации. Заражение *H. pylori* способствует развитию злокачественной опухоли только в желудке (опухолей разных гистоструктур (и по разным механизмам) рака желудка и MALT-лимфомы в желудке). Заражение EBV ассоциируется с назофарингеальной карциномой, лимфомой Burkitt и раком желудка. Заражение HPV способствует развитию плоскоклеточного рака в разных органах.



География распространения эндемической лимфомы Burkitt в Африке, где существует эндемия малярии (*P. falciparum*). Согласно данным Magrath J (2009)



Распространенность лимфомы Burkitt демонстрирует временно-пространственную кластеризацию. Эндемия данного заболевания наблюдается в тропических регионах и ассоциируется с эндемией малярии. В последнее время, в связи с эрадикацией малярии в Новой Гвинее, заболеваемость лимфомой Burkitt резко снизилась, даже на острове Занзибар она почти не наблюдается. Из-за того, что люди с серповидноклеточной эмсией биологически резистентны к заражению малярией, у них редко развивается лимфома Burkitt.



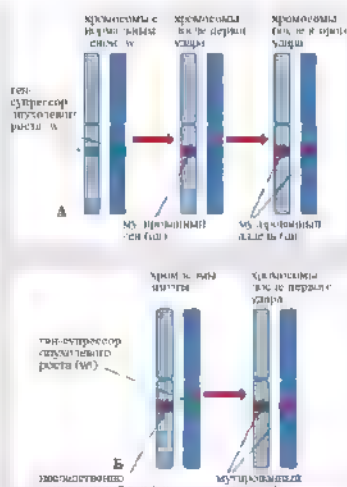
Изображения, иллюстрирующие ассоциации между инфекциями и различными злокачественными (ЗК) опухолями

в шейке матки, анальном канале, слизистой оболочке полости рта, пищевода и т.д.

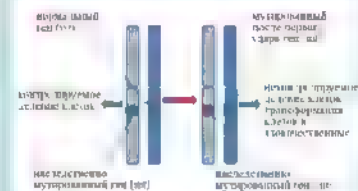
Наследственные факторы

Злокачественные клетки представляют собой автономные клетки, и их деление, рост и миграция не подчиняются нормальным контрольным механизмам организма. В норме все эти процессы регулируются каскадом генов, которые, после получения внеклеточных сигналов, управляют всеми клеточными функциями координированным образом, шаг за шагом. Естественно, все эти процессы идут безупречно только в случае, когда оба аллеля или один аллель соответствующего гена не мутированы (*wild-type*). Канцерогены в конечном счете образуют злокачественные клетки путем вызывания мутации в обоих аллелях определенных генов. Иными словами, канцерогенные агенты имеют способность мутировать определенные гены, которые в норме вовлечены в процессы деления, роста и миграции клеток. Канцерогенные агенты при первой атаке на ДНК не могут мутировать оба аллеля (*"two-hit" hypothesis*) – сначала мутации подвергается один аллель, со временем миссией для второй атаки соответствующего канцерогена случайно могут стать именно те клетки, которые уже имеют один мутированный аллель (*mt-mutant type*). Следует отметить, что в зависимости от канцерогена, который вызвал данную мутацию, и от образа жизни (образ жизни способствует тому, как часто и интенсивно организм подвергается атаке канцерогенных агентов), по закону вероятности, период между двумя атаками может длиться долго, даже годами. Не обязательно, что все клетки с одним мутированным аллелем подвергнутся второй атаке соответствующего канцерогена, в большинстве случаев они до второй атаки претерпевают физиологическую смерть.

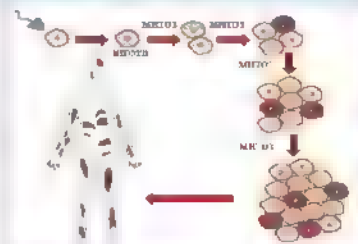
В отличие от вышеизложенных соматических мутаций, при наследственно-генетических мутациях один аллель в материнской или отцовской линии передается зиготе мутированным (или подвержен делеции). В таком случае все клетки имеют только один нормальный аллель (*wild-type*) соответствующего гена и достаточно только одной атаки канцерогена, чтобы произошла мутация в единственном *wild-type* аллеле в любой клетке. Другими словами, первая атака канцерогена на любую клетку может трансформировать ее в злокачественную. Поэтому злокачественные опухоли, развивающиеся на фоне наследственно-генетических мутаций, обнаруживаются в основном в молодом возрасте. И наоборот, злокачественные опухоли, развивающиеся в результате соматических мутаций, проявляются в более старшем (в среднем на 15-20 лет позже, чем опухоли, развивающиеся в результате наследственно-генетических мутаций) или в старом возрасте. Следует отметить, что нередко причиной наследственных расстройств являются не генетические



Схематическое изображение, иллюстрирующее гипотезу «двойного удара» Knudson (*"two-hit hypothesis"*). В результате чего теряется функция гена-супрессора опухолевого роста. А – в результате соматической мутации, Б – в результате гетерозиготной наследственной мутации.



Схематическое изображение, иллюстрирующее образование злокачественных клеток в результате «одного удара» при наследственно-генетических мутациях.



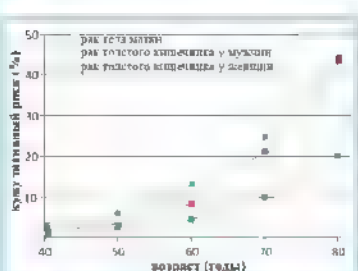
Схематическое изображение гистоматической мутации.

дефекты в материнской или отцовской линии, а генетические мутации после образования зиготы (благодаря постзиготической мутации). Иными словами, соответствующие гены нормальны в родительских линиях и передаются зиготе в нормальном состоянии, но подвергаются мутации немедленно после образования зиготы. Такие случаи тоже наследственные, так как данные мутации тоже могут передаваться в последующие поколения.

Наследственные расстройства, которые в спектре своих клинических проявлений имеют также развитие злокачественных новообразований, ассоциируются в основном с наследственными мутациями в генах-супрессорах опухолевого роста. Очень редки синдромы, которые развиваются вследствие наследственных мутаций в протоонкогенах и повышают риск развития злокачественных опухолей. К таким синдромам относятся синдромы расопатии (*rasopathy syndromes*) – синдром *Costello*, кардиофациокутанеальный синдром, синдром *Noonan*, синдром *Noonan* с лентигинозом (данный синдром раньше назывался синдромом *LeOPARD*) и нейрофиброматоз 1 типа (см. глава 44).

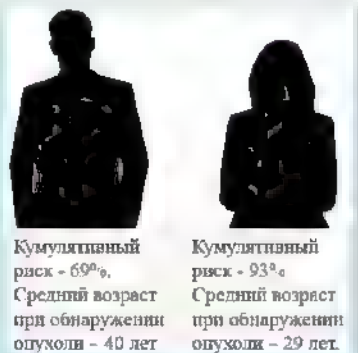
До сих пор было определено более 150 наследственных расстройств, которые ассоциируются с развитием злокачественных опухолей. Некоторые наследственные синдромы характеризуются развитием злокачественных опухолей только в единственном органе (синдром Howel-Evans характеризуется развитием плоскоклеточного рака пищевода), другие – во многих органах (синдром Peutz-Jeghers, синдром Lynch, синдром Cowden, синдром Li-Fraumeni, синдром Bloom и т.д.).

Риск развития злокачественных опухолей и средний возраст при их обнаружении у мужчин и женщин с определенными наследственными расстройствами неодинаков. Это связано не только с тем, что у женщин при данных синдромах часто злокачественными новообразованиями поражаются и женские половые органы (молочная железа, яичник, тело матки), что отражается на общей заболеваемости, но нередко другие органы тоже поражаются с неодинаковой частотой. К примеру, при синдроме Li-Fraumeni риск развития злокачественных образований значительно выше у женщин в течение их жизни по сравнению с мужчинами (соответственно, 93% и 69%). Средний возраст больных при обнаружении первой злокачественной опухоли ниже у женщин в сравнении с мужчинами (29 и 40 лет, соответственно). При синдроме Lynch риск развития злокачественных опухолей у женщин выше в сравнении с мужчинами, потому что при данном синдроме с высокой частотой наблюдаются и рак тела матки, и рак яичника, и рак молочной железы. Наряду с этим, риск развития рака толстого кишечника в 2 раза ниже у женщин по сравнению с мужчинами (соответственно, 30-54% и 74-100%).



Риск развития злокачественных опухолей у мужчин и у женщин с синдромом Lynch (благодаря гетерозиготной мутации в гене *MSH6*) в зависимости от возраста. Согласно данным Baglietto L. et al. (2010).

До сих пор обнаружено 14 генов, наследственные мутации в которых приводят к развитию наследственных расстройств, ассоциирующихся с высоким риском развития злокачественных опухолей. Примечательно, что только 65% из указанных генов играют значительную роль в соматическом онкогенезе. Следует отметить, что выделено 468 генов, которые часто подвергаются соматической мутации при онкогенезе.



Неравенство риска развития злокачественных опухолей при синдроме Li-Fraumeni у представителей противоположных полов (средний возраст при обнаружении опухоли) подразумевает средний возраст при обнаружении первой злокачественной опухоли.

Злокачественные опухоли, развивающиеся в результате наследственно-генетических мутаций, иногда склонны поражать определенный отдел соответствующего органа. К примеру, рак желудка, развивающийся в результате наследственных мутаций в гене *CDH1* (16q22.1), локализуется в основном в проксимальном отделе желудка. Наследственные мутации в гене *APC* (5q22.2) ассоциируются с развитием, в основном, рака левой половины толстого кишечника; в генах *MLH1* (3p22.2) и *MSH2* (2p21 p16.3) с развитием рака правой половины. В отличие от других наследственных расстройств (синдрома первичных семейных ГИСО, синдрома Carney-Stratakis), ГИСО при нейрофиброматозе 1 типа чаще всего развивается в двенадцатиперстной кишке.

Нередко опухоли, развивающиеся в результате наследственно-генетических мутаций, демонстрируют определенные гистологические варианты. К примеру, рак желудка, развивающийся в результате наследственных мутаций в гене *CDH1* (16q22.1), наблюдается в типе *диффузного рака*, согласно классификации Lauren. Инвазивный рак молочной железы, ассоциирующийся с наследственными мутациями в генах *BRCA1* (17q21.31) и *TP53* (17p13.1), в основном демонстрируется в варианте *дуктальной карциномы*. Противоположно этому, наследственные мутации в гене *CDH1* ассоциируются с *лобулярной карциномой*, а с *дуктальной карциномой* – никогда. Рак щитовидной железы, развивающийся при наследственных мутациях в гене *APC*, бывает в варианте *решетчато-морщинного рака*, который почти исключительно наблюдается при *синдроме семейного аденоматозного полипоза* и *синдроме Gardner*. Рак тела матки при *синдроме Cowden* наблюдается в варианте *эндометриоидного рака*, при *синдроме Lynch* – в варианте *эндометриоидной* или *светлоклеточной карциномы*, а при *синдроме семейного рака молочной железы и рака яичника* в варианте *серозной аденокарциномы*.

Риск развития злокачественных опухолей повышается не только в результате мутаций генов-супрессоров опухолевого роста или протоонкогенов, он может повышаться и в результате мутаций генов, играющих ключевую роль в метаболизме определенных веществ (см. ниже).

Риск развития злокачественных опухолей повышается не только при наследственно-генетических мутациях, но может повышаться и благодаря генетическому полиморфизму. К примеру, определенные генетические полиморфизмы в гене *MC1R* (16q24.3) очень часто обнаруживаются у людей с рыжими волосами, светлой кожей, веснушками, которые ослабляют способность меланокортинового рецептора-1 к стимуляции синтеза эумеланина, благодаря чему продуцируется феомеланин. Продукция феомеланина вместо эумеланина характеризуется повышением чувствительности к солнечному излучению, что увеличивает риск раз-

злокачественные опухоли, ассоциированные с наследственными расстройствами, часто развиваются первично множественно в одном и том же органе (или двусторонне, когда речь идет о парных органах). Первично множественные опухоли могут обнаруживаться синхронно (одновременно или в течение 6 месяцев спустя обнаружения первого очага) или метакронно (спустя 6 месяцев после обнаружения первого очага). Вероятность развития множественных очагов одной и той же злокачественной опухоли (колеблется от 10% до 100%) и число очагов (варьируется от 2 до сотен) зависят от характера наследственного расстройства. К примеру, рак контралатеральной молочной железы может развиваться у 30% женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA* в течение 10 лет после обнаружения первого очага рака молочной железы, множественный БКР кожи у всех больных пигментной кератодермой или синдромом Gotting – в течение жизни больных. При пигментной кератодерме число очагов БКР кожи может достигать нескольких десятков, при синдроме Gotting – иногда до 200. Важно отметить, что первично множественные опухоли в одном и том же органе не всегда ассоциируются с наследственными расстройствами. Она также может развиваться под воздействием сильных канцерогенов (первично множественный рак легких у длительно курящих) или при потенциальных предраковых заболеваниях (первично множественная карцинома толстого кишечника при язвенном колите).

виятия меланомы кожи (см., глава 3). Существуют две изоформы альдегиддегидрогеназы в печеночных клетках – цитозольная и митохондриальная. Большинство людей европеоидной расы имеют обе изоформы, но половина азиатов имеют только цитозольную изоформу благодаря определенному полиморфизму в соответствующем гене – в гене *ALDH2* (12q24.12). Поэтому титр ацетальдегида после приема алкоголя у половины азиатов достигает более высокого уровня. Таким образом, в зависимости от полиморфизма гена *ALDH2* метаболизм ацетальдегида канцерогенного фактора для многих злокачественных опухолей – различен в разных этнических группах.

Как указано выше, наследственные расстройства могут появиться благодаря мутации в соответствующем гене в одной родительской линии (в соответствующем гамете) или в результате мутации в одном аллеле после образования зиготы (*de novo* мутация). Во втором случае у соответствующих больных отсутствует семейный анамнез. Важно отметить, что соотношение случаев, развивающихся в результате мутации, передаваемой гаметами, и благодаря постзиготической мутации, разное при разных синдромах, так как одни синдромы редко ассоциируются с *de novo* мутациями, другие – наоборот часто. К примеру, синдром Lynch всего в 7% случаев развивается в результате постзиготической мутации, синдром Peutz-Jeghers – в 25-45%, а наследственная ретинобластома – в 80-90% случаев.

Гормональные факторы

Гормональный фактор является одним из важных эндогенных факторов, которые играют значительную роль в развитии злокачественных опухолей. Данный фактор особенно значим в развитии злокачественных опухолей, которые исходят из клеток тканей и органов, метаболизм, деление и рост которых строго зависят от гормонального баланса. К таким органам и тканям относятся молочные железы, яичники, эндометрий, предстательная железа и т.д. Поэтому нарушение гормонального баланса или проведение гормонального и антигормонального лечения повышают риск развития злокачественных опухолей в упомянутых органах и тканях или снижают его. Например, раннее менархе или поздняя менопауза повышают риск развития рака молочной железы в постменопаузальном периоде, и наоборот, проведение оофоректомии в молодом возрасте по разным причинам снижает риск развития упомянутой карциномы.

Гормональный фактор действует на риск развития злокачественных опухолей не только в вышеупомянутых, но и в других органах (см. выше). Не исключается, что различия в заболеваемости злокачественными опухолями других органов или в их агрессивности у женщин и мужчин так же связана с гормональными факторами.



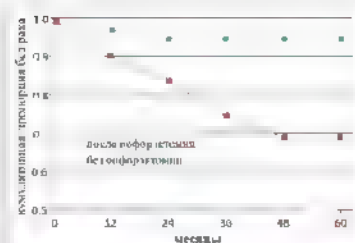
Схематические изображения, иллюстрирующие расщепление алкоголя в печени в норме (А) и у лиц, с дефицитом ацетальдегиддегидрогеназы (АЛДГ) благодаря полиморфизму гена *ALDH2* (Б). Как видно из изображения Б, в результате дефицита ацетальдегид гидрогеназы накапливается ацетальдегид, который обладает канцерогенным эффектом (в отличие от этанола и уксусной кислоты, АЛДГ – алкогольдегидрогеназа).

Риск развития карциномы определенного органа под длительным воздействием разных гормонов, для которых данный орган является мишенью, может повышаться или снижаться. К примеру, подвергание воздействию эстрогена (чрезмерного эндогенного или экзогенного) повышает риск развития рака молочной железы и рака тела матки, а прогестерон противодействует данному эффекту эстрогена. Наряду с этим, один и тот же модулятор рецептора конкретного гормона может оказать противоположный канцерогенный эффект на органы мишени для данного гормона. Например, подвергание воздействию эстрогена (чрезмерного эндогенного или экзогенного) повышает риск развития рака молочной железы и рака тела матки, тем не менее, длительный прием тамоксифена (селективного модулятора эстрогеновых рецепторов) снижает риск развития рака молочной железы, но повышает риск рака тела матки.

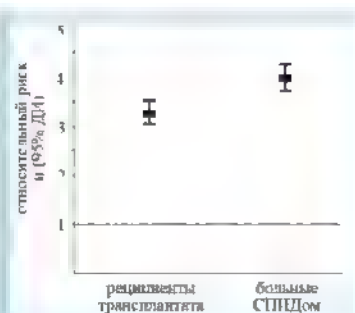
Иммунный фактор

В развитии злокачественных опухолей роль иммунной системы определяется с помощью двух механизмов, связанных с противоположными ее состояниями – *слабым статусом* или *аутоиммунным состоянием*. Образование злокачественных клеток из нормальных является отдельным процессом, развитие злокачественной опухоли в результате удачной пролиферации злокачественных клеток – другим процессом. Образовавшиеся злокачественные клетки не всегда могут прогрессировать в злокачественную опухоль. Иммунная система может их обнаружить и удачно убрать благодаря разным антигенам HLA у злокачественных клеток, которые не распознаются иммунной системой. Причиной того, что образовавшиеся злокачественные клетки имеют разные антигены HLA, являются мутации в генах, кодирующих соответствующие антигены, так как у злокачественных клеток не функционируют генетические механизмы, обнаруживающие и реверсирующие мутации перед делением клеток, которые строго контролируются в нормальных клетках. Таким образом, нормально функционирующая иммунная система способна удачно удалять злокачественные клетки, которые, не исключено, могут образовываться каждый день, каждую неделю или месяц в нашем организме. Но злокачественная опухоль (за исключением рака кожи) ежегодно обнаруживается примерно у каждого 410-го человека (согласно данным GLOBOCAN, 2020). Другими словами, отдельные злокачественные клетки очень редко прогрессируют с переходом в злокачественную опухоль. Это все благодаря скоординированной и эффективной деятельности иммунной системы. При врожденной или приобретенной иммунной недостаточности иммунная система неспособна распознавать и уничтожать образовавшиеся злокачественные клетки, благодаря чему они могут прогрессировать в злокачественную опухоль. Очень высокий риск развития некоторых злокачественных опухолей (лимфомы, рака кожи и др.) у людей, перенесших пересадку органов, объясняется вышесказанными механизмами.

Иммунная система может влиять на развитие злокачественных новообразований и своим гиперактивным состоянием (аутоиммунным состоянием) против собственных тканей организма. При заболеваниях, развивающихся благодаря аутоиммунной атаке – при красном плоском лишае, первичном склерозирующем холангите, неспецифическом язвенном колите с высоким риском развивается рак соответствующих органов. Механизм развития злокачественной опухоли при аутоиммунном состоянии можно объяснить тем, что в результате аутоиммунной атаки повреждаются ткани, и поврежденные участки становятся восприимчивы к воздействию канцерогенных агентов.



Кумулятивная пропорция случаев без развития рака молочной железы и карцином, ассоциирующихся с наследственными мутациями в генах *BRCA1*, у женщин после оофорэктомии. Согласно данным Kalfn N. D et al. (2002).



Относительный риск развития злокачественных опухолей у реципиентов трансплантата и у больных СПИДом. Согласно данным Oliveira Sobue R.N et al. (2012).

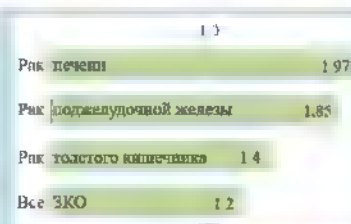
У реципиентов трансплантата риск развития злокачественных опухолей в 80 раз выше. У лиц после трансплантации солидного органа риск особенно повышается для развития злокачественных опухолей, ассоциированных с вирусами – с EBV и HPV. Поэтому у реципиентов трансплантата особенно высок риск развития лимфом Hodgkin и ангиогенитальной карциномы. Повышение риска развития рака печени у реципиентов трансплантата тоже объясняется инфекционными агентами – с HBV и HCV-инфекций. По мере повышения эффективности иммунодепрессантов после трансплантации все больше повышается и риск развития злокачественных опухолей у соответствующих больных. Повышение риска развития рака легкого и рака почки после трансплантации органа не связано с инфекционными агентами.

Метаболическое нарушение

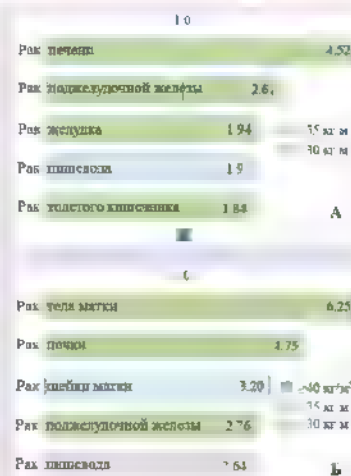
При определенных заболеваниях, которые характеризуются нарушением метаболизма, риск развития определенных злокачественных опухолей повышается. Например, у больных сахарным диабетом риск развития многих злокачественных опухолей повышается, особенно для рака печени (в 2-3 раза), рака поджелудочной железы (в 2-3 раза) и карциномы эндометрия (в 2-4 раза).

Ожирение и избыточная масса тела способны повышать риск развития определенных опухолей: рака молочной железы в постменопаузальном периоде, рака эндометрия, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака желчного пузыря и т.д. При этом данный фактор повышает риск развития данных опухолей разными механизмами. Повышение риска для рака молочной железы в постменопаузальном периоде и для рака эндометрия связано с тем, что уровень эстрогена в крови повышается у женщин с ожирением и избыточным весом, так как подвергание воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена является одним из основных факторов в развитии рака молочной железы и рака тела матки. В постменопаузальном периоде яичники прекращают продуцировать эстроген, и жировая ткань становится единственным источником продукции эстрогена (путем превращения андростендиона в эстроген). Из-за того, что женщины с ожирением или с избыточным весом имеют больший объем жировой ткани, уровень эстрогена у них повышается, что способствует повышению риска развития упомянутых карцином. По мере повышения веса жировой ткани повышается и риск развития рака молочной железы. Повышение *индекса массы тела* (ИМТ) на каждые 5 кг/м² повышает риск развития рака молочной железы на 8%. Как упомянуто выше, ожирение и избыточная масса тела являются одним из основных факторов риска также для рака тела матки. В Европе приблизительно 40% случаев рака эндометрия связывается с ожирением. Роль ожирения в развитии рака тела матки связана с тем же механизмом, что и при развитии рака молочной железы. В целом, по данным соответствующих исследований, избыточный вес и ожирение повышают риск развития рака тела матки в 2-4 раза. Роль ожирения и избыточной массы тела в развитии рака пищевода связана с тем, что повышение внутрибрюшного давления при данном состоянии вызывает гастроэзофагеальный рефлюкс, который является причиной пищевода Барретта — заболевания, которое часто прогрессирует в аденокарциному пищевода. Роль ожирения и избыточной массы тела в развитии рака поджелудочной железы осуществляется другими механизмами. Ожирение и избыточная масса тела повышают риск развития хронического панкреатита, что, в свою очередь, характеризуется высоким риском развития рака поджелудочной железы. Считается, что в западных странах причину рака подже-

Повышение риска развития определенных злокачественных опухолей у больных HIV-инфекцией / СПИДом связано с инфекционными агентами — с EBV, HHV8 (KSHV), HBV и HCV, HPV, которые, в свою очередь, способствуют развитию лимфомы, саркомы Кароци, рака печени, карциномы органов атипичной области и органов головы и шеи. Высокий уровень риска развития рака легкого у больных HIV инфекцией или СПИДом не связан с инфекционными агентами



Риск развития злокачественных опухолей (ЗКО) у людей с сахарным диабетом. Согласно данным Kasuga M et al. (2013).



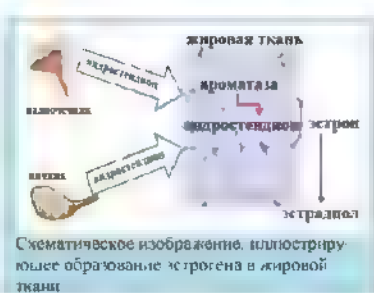
Изображения, иллюстрирующие зависимость между избыточной массой тела и риском смерти от первых 5 злокачественных опухолей у мужчин (А) и у женщин (Б). Согласно данным Calle EE et al. (2003)

лудочной железы до 12% случаев составляют ожирение и избыточная масса тела. У людей с ожирением или избыточной массой тела нарушение метаболизма холестерина в конечном счете может привести к повышению образования вторичных желчных кислот, которые являются канцерогенными соединениями для слизистой оболочки толстого кишечника. Роль ожирения в повышении риска рака желчного пузыря связана с тем, что распространенность желчнокаменной болезни, которая является одним из основных факторов для развития данной карциномы, выше среди лиц с избыточной массой тела.

Некоторые наследственные расстройства, характеризующиеся нарушением метаболизма, в конечном итоге повышают риск развития злокачественных опухолей разными механизмами. При определенных наследственных расстройствах, развивающихся в результате наследственных мутаций в соответствующих генах, нарушается синтез нормальных ферментов, участвующих в цикле Кребс. К таким наследственным расстройствам относятся мутации в генах *SDHB* (p36 13) и *HNF* (1q43), которые кодируют сукцинатдегидрогеназу и фумарат-гидратазу соответственно. Развитие опухолей при данных генетических расстройствах обусловлено тем, что недостаточность данных ферментов в цикле Кребс создает «псевдогипоксическое» состояние, что сопровождается активацией HIF (*hypoxia-inducible factors*). HIF контролирует некоторые гены, которые вовлекаются в процессы деления клеток, в формирование новых кровяных сосудов (путем повышения продукции VEGF) и продукции эритроцитов (путем регулирования эритропоэтина). Активация HIF, в свою очередь, вызывает высвобождение различных факторов-промоторов опухолей PDGF и TGF- α . В результате указанных процессов развиваются некоторые злокачественные опухоли – рак почки (почечно-клеточный рак), ГИСО (в основном в желудке), экстраадrenalная парагангиома и лейомиоматоз (см. главы 18, 29).

Мутация генов, кодирующих энзимы для метаболизма тирозина, тоже может привести к развитию злокачественных опухолей. К таким генам относятся *TAT* (16q22.2), *HPD* (12q24.31) и *PAH* (15q25.1) которые кодируют энзимы *тирозинаминотрансферазы*, *4-гидроксифенилтириловат-диоксигеназы* и *фенилаланин-гидроксилазы*, соответственно. Данные энзимы участвуют в разных этапах метаболизма тирозина. Таким образом, при упомянутых наследственно-генетических мутациях возникает тирозинемия в результате нарушения метаболизма данной аминокислоты, что, в свою очередь, ведет к развитию цирроза печени и, следовательно, к развитию гепатоцеллюлярного рака.

Полиморфизм генов, кодирующих изоформы (α , β 1, β 2, β 3, γ 1, γ 2, π , χ) алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназу 2, действует на образование и метаболизм ацетальдегида, что отражается в заболеваемости раком пи-



МАИЗО составил список и число случаев злокачественных опухолей, приписанных к избыточной массе тела, по всему миру в 2012 г. (все 198 стр)

110 000 случаев лейомиосаркома матки,
110 000 случаев рака толстой кишки,
64 000 случаев рака почки,
32 000 случаев рака желчного пузыря,
27 000 случаев рака поджелудочной железы,
17 000 случаев рака пищевода,
8 900 случаев рака яичника.

Общее число случаев всех злокачественных опухолей, принятых на обследование 479 000



Изображения, иллюстрирующие механизм образования опухолей при наследственных мутациях в генах *BRCA* и *RN* PND пролил-гидроксидаза.

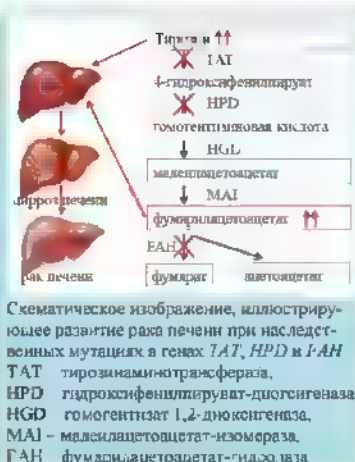
пищевода и печени в некоторых регионах мира (см. выше). Данные энзимы кодируются генами (*ADH1A*, *ADH1B1*, *ADH1B2*, *ADH1B3*, *ADH1C1*, *ADH1C2*, *ADH2*, *ADH3*, *ADH4*) семейства генов *ADH* (4q23) и *ALDH2* (12q24-12), соответственно, и, в зависимости от полиморфизма упомянутых генов, метаболизм ацетальдегида, который является канцерогенным фактором для многих злокачественных опухолей, различен в различных этнических группах.

Таким образом, уровень титра ацетальдегида в крови после приема алкоголя очень зависит от активности энзимов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы (см. глава 11). Первый энзим превращает алкоголь в ацетальдегид (уксусный альдегид), второй энзим – ацетальдегид в уксусную кислоту (см. выше). Поэтому полиморфизм генов *ADH* (кодирует энзим алкогольдегидрогеназы) и *ALDH2* (кодирует энзим альдегиддегидрогеназы) в пользу повышения титра ацетальдегида имеет существенную роль в повышении риска развития определенных злокачественных опухолей, в частности рака пищевода.

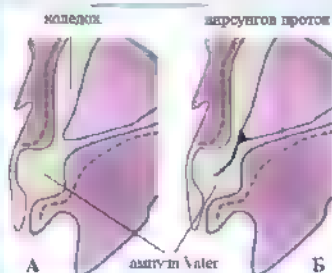
Структурные вариации врожденного или приобретенного характера

Некоторые структурные вариации (или патологии) врожденного или приобретенного характера в определенных органах способствуют развитию злокачественных опухолей разными механизмами. Одним из ярких примеров соответствующих вариаций является соединение общего желчного протока с вирсунговым протоком вне двенадцатиперстной кишки – в головке поджелудочной железы, которая образует общий канал. Согласно «теории общего канала», в вариации длинного общего канала канцерогены, экскретирующиеся в составе желчи, забрасываются в вирсунгов проток, с другой стороны, протеолитические энзимы поджелудочной железы забрасываются в общий желчный проток. Заброс панкреатического сока в общий желтый проток, хронически повреждая его, приводит к развитию холедохальных кист, которые часто малигнизируются. С другой стороны, развитие рака поджелудочной железы чаще всего в головке (паренхима головки составляет примерно 1/4–1/3 части железы, но 60–70% случаев рака поджелудочной железы обнаруживаются в ее головке) объясняется забросом желчи (с содержащимися канцерогенными веществами, экскретируемыми в ее составе) в вирсунгов проток благодаря вышеупомянутой вариации.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, развивающаяся в результате длительного гастроэзофагеального рефлюкса, приводит к развитию пищевода Barrett, который в дальнейшем с большой частотой прогрессирует в аденокарциному пищевода. У людей с врожденным коротким пищеводом риск развития рака пищевода выше по вышеуказанному механизму.



Существуют две изоформы альдегиддегидрогеназы в печеночных клетках – цитозольная и митохондриальная. Большинство людей европеоидной расы имеют обе изоформы, но примерно 50% азиатов и 40% американских индейцев имеют только цитозольную изоформу, митохондриальная изоформа у них инактивна благодаря тому, что в 487-й позиции гистамином заменен лизин. Поэтому титр ацетальдегида после приема алкоголя у половины азиатов достигает более высокого уровня – в 5–20 раз выше, чем у людей с активной митохондриальной изоформой. По этой же причине острая алкогольная интоксикация у азиатов наблюдается чаще, чем у людей европеоидной расы, благодаря высокому титру ацетальдегида у первых. Не исключается, что длинный фактор играет существенную роль в чрезмерно высокой заболеваемости раком пищевода в северных регионах Китая.



Вариации «общего канала»: А – длинный общий канал, Б – короткий общий канал.

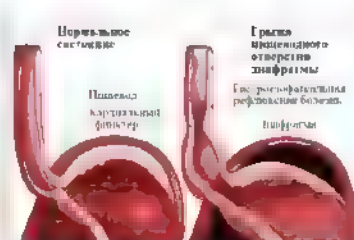
Уретеросигмостомия, проведенная как вариант ури-нарной диверсии при цистэктомии (или без нее), у 4-5% соответствующих больных сопровождается развитием рака толстого кишечника в течение 10-20 лет после операции, примерно у 30% – в течение 50 лет (см. глава 17). Риск рака желудка значительно повышается у лиц, подвергшихся резекции желудка 20-30 лет назад по поводу язвенной болезни. Это объясняется тем, что в результате удаления части желудка (секретирующей соляную кислоту), которое сопровождается билиарным рефлюксом, развивается атрофический гастрит культи желудка (ассоциирующийся с H Pylori или без него), что нередко приводит к развитию рака желудка.

Ассоциация образа жизни с риском развития злокачественных опухолей

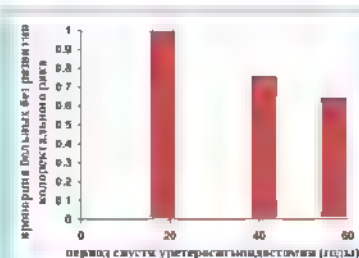
Образ жизни является одним из основных факторов, влияющих на риск развития злокачественных опухолей. Он может сконцентрировать в себе совокупность канцерогенных агентов окружающей среды в разных комбинациях. К образу жизни относятся образ питания, физическая активность, отношение к курению, гигиенические особенности, половой образ жизни, профессиональные особенности, социально-экономическое положение, образование, условия проживания, религиозная принадлежность и т.д. Именно благодаря указанным особенностям человек или имеет интенсивный контакт с разными канцерогенными агентами, или данный контакт бывает достаточно слабым для канцерогенеза. Следует отметить, что развитие злокачественных опухолей в 80% случаев связано с факторами окружающей среды, и изменение образа жизни может существенно снизить риск развития злокачественных новообразований в целом.

Широкий арсенал канцерогенных агентов (нитриты, мышьяк, афлатоксин, гетероциклические амины, ароматические углеводороды, алкоголь, *O. viverrini*, *C. sinensis* и др.) поступают в организм в составе пищи или воды, в зависимости от кулинарных особенностей. Большинство канцерогенных веществ, поступающих в составе пищи, не только повышает риск развития рака желудочно-кишечного тракта, всасываясь в кровь, но также способно повысить риск злокачественных опухолей в других органах. Сбалансированная диета обеспечивает организм витаминами, микроэлементами, многие из которых являются компонентами антиоксидантной системы клеток. Сбалансированная диета также помогает избавиться от избыточной массы тела, способствующей развитию злокачественных опухолей во многих органах.

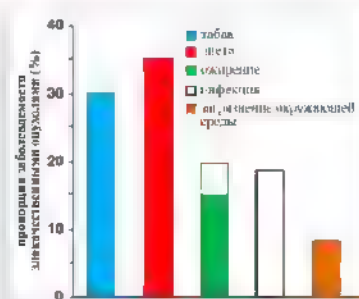
Ограничение физической активности приводит к ожирению или избыточной массе тела, что значительно повышает риск развития определенных злокачественных опухо-



Изображение, иллюстрирующее механизм развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, которая сопровождается высоким риском развития аденокарциномы пищевода.



Развитие рака толстого кишечника у детей, подвергшихся уретеросигмостомии в возрасте в среднем, 3,1 года. Извлеченная колоректальная карцинома развивалась у 7 из 25 детей, спустя, в среднем, 38 (23-50) лет после указанной операции. У 6 из 7 больных карцинома была низкодифференцированной. Согласно данным Pettersson L. et al. (2003).



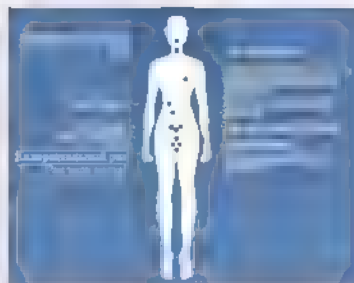
Пропорции случаев злокачественных опухолей, связанных с образом жизни. Согласно Aggarwal B B et al. (2009).

лей (рака молочной железы, рака эндометрия, рака пищевода, колоректальной карциномы и т.д.). Согласно данным Американского Общества Злокачественных Опухолей (American Cancer Society), 8% случаев злокачественных опухолей и 7% случаев смерти от упомянутых заболеваний связаны с ожирением или избыточной массой тела (см. выше). Курение повышает риск развития почти всех злокачественных новообразований, при этом самый высокий риск создается для карциномы дыхательных путей (больше 80% случаев рака легкого ассоциируется с курением). В целом, 25-30% случаев смерти от злокачественных новообразований приписывается курению. По данным ВОЗ, за 22% случаев смерти от злокачественных опухолей ответственен прием алкоголя. Соблюдение оральной гигиены может снизить риск развития рака слизистой оболочки полости рта и пищевода, соблюдение общей личной гигиены – риск рака кожи (путем снижения риска заражения HPV) и т.д. Несоблюдение адекватной кулинарной гигиены приводит к заражению глистами *C. sinensis* и *O. viverrini*, которые являются одной из причин холангиокарциномы.

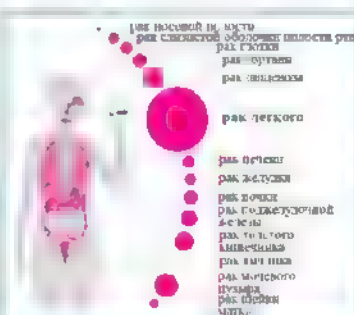
Половой образ жизни напрямую отражается на риске развития определенных злокачественных опухолей. Половое мультисексуальное партнерство повышает риск развития рака шейки матки путем заражения HPV. Случайные половые контакты повышают риск заражения HIV, который ассоциируется с повышением риска для многих злокачественных опухолей. Извращенный и беспорядочный образ половой жизни повышает риск развития рака анального канала, рака глотки, рака слизистой оболочки полости рта.

Большинство канцерогенных агентов имеют контакт с человеком в связи с особенностями и условиями профессии. Человек подвергается воздействию ультрафиолетового облучения в основном в рабочих условиях на открытом воздухе (рыбаки, фермеры и т.д.). Воздействию канцерогенных веществ регулярно и в более высоких концентрациях подвергаются люди, работающие, в частности, в промышленности или в области применения соответствующих соединений (инсектицидов, асбеста и т.д.). У людей, работающих длительное время в барах (в частности, официанты), имеют в 3-5 раз выше риск развития рака легкого в связи с подверганием интенсивному воздействию табачного дыма на месте работы (в 4-6 раз интенсивнее по сравнению с людьми, работающими в офисах). Воздействию *Rn²²²* в высочайшей концентрации подвергаются шахтеры, в связи с чем риск развития рака легкого у шахтеров наивысший. Есть данные о том, что в начале XX века 75% шахтеров скончались от рака легкого. Риск развития определенных злокачественных новообразований может зависеть также от рабочей смены. Согласно приблизительным вычислениям, примерно 4-5% случаев рака молочной железы связано с работой в ночную

По данным Совета по Качеству Окружающей Среды, США (*Council on Environment Quality, USA*), регулярное потребление хлорированной воды повышает риск развития злокачественных опухолей на 93% в течение жизни человека. Данная ассоциация связывается с тем, что хлор может войти в реакцию с естественными органическими соединениями в воде и образовывать тригалометаны, включая хлороформ, бромодихлорометан, дибромодихлорометан и бромформ. Указанные побочные продукты в организме образуют свободные радикалы, которые могут разрушать ДНК клеток и тем самым способствовать развитию злокачественных опухолей. По руководству ВОЗ, концентрация хлора в воде не должна превышать 5 мг/л.



По данным АИИЗО, избыточная масса тела ассоциируется с повышением риска развития как минимум 12 типов злокачественных опухолей.



Курение повышает риск развития 15 типов (включая лейкомию) злокачественных опухолей. На основании иллюстрации, созданной Cancer Research UK.

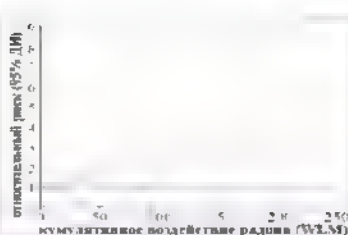
смену. В целом примерно 4% случаев злокачественных опухолей связывается с профессиональными факторами.

Низкое социально-экономическое положение сопровождается несбалансированной диетой, неадекватной гигиеной, плохим состоянием среды проживания (см. ниже) и низким шансом (или отсутствием шанса) получения лечения от предраковых заболеваний или состояний, что, в свою очередь, отражается на риске развития злокачественных опухолей во многих органах. Полученное образование человека в большинстве случаев не остается бездейственным относительно характера диеты, условий профессии, уровня личной гигиены и социально-экономического положения, что, как упомянуто выше, прямо или косвенно отражается на риске развития многих злокачественных новообразований. По данным ВОЗ, причину 25% случаев злокачественных опухолей в бедных странах составляет HPV-инфекция. В целом, заболеваемость раком предстательной железы, колоректальной карциномой, раком молочной железы (у женщин) и раком легкого в несколько раз выше в развитых странах. В противоположность этому, рак печени, рак желудка и рак шейки матки, которые сильно ассоциируются с инфекцией, чаще наблюдаются в малоразвитых странах.

Условия и местность проживания могут влиять на риск развития определенных злокачественных опухолей. Проживание в подвальных помещениях с плохой вентиляцией повышает риск развития рака легкого, в связи с накоплением Rn^{222} . Всемирная Организация Здравоохранения считает лимит безопасности концентрации Rn^{222} в воздухе помещения на уровне 100 Bqm^{-3} . В подвальных помещениях данный показатель может достигать $1900\text{--}2400 \text{ Bqm}^{-3}$. Люди, живущие вблизи магистральных дорог, подвергаются интенсивному воздействию загрязненного $PM_{2.5}$ воздуха и выхлопных газов дизельных двигателей, что повышает риск развития рака легкого у соответствующего населения. Загрязнение воздуха в помещении благодаря выбросам от сгорания угля для бытовой потребности считается одной из причин рака легкого. Риск рака легкого примерно в 2 раза выше у людей, использующих уголь для бытовой потребности в качестве топлива.

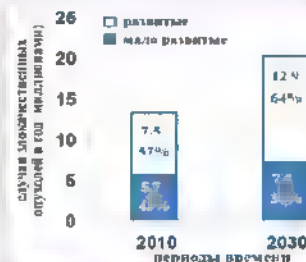
Люди, проживающие на плоскогорьях и во влажных тропических регионах часто заражаются кишечными паразитами, в частности гельминтами, которые модулируют иммунную реакцию против $H. pylori$, тем самым снижают и риск развития рака желудка в данных климатических зонах. Эндемия лимфомы Burkitt наблюдается в тропических регионах, где существует эндемия малярии (см. выше).

Языковая принадлежность тоже может влиять на риск развития определенных опухолей. Самая высокая заболеваемость раком толстого кишечника наблюдается в США, Великобритании, Австралии и Новой Зеландии (наряду с некоторыми другими странами), которые географически очень



Относительный риск смерти от рака легкого у шахтеров, подвергавшихся экспозиции радиона- с 1960 г. в шахтах урана в Германии, в зависимости от кумулятивной дозы радиации. Согласно данным Kreuzer M. et al. (2015).

Рак легкого, рак молочной железы (у женщин), рак толстого кишечника и рак предстательной железы являются основными злокачественными опухолями в структуре смерти от злокачественных опухолей в развитых странах. Рак желудка, рак печени и рак шейки матки представляют собой основные злокачественные новообразования (наряду с раком легкого и раком молочной железы) в списке случаев смерти от злокачественных заболеваний в менее и наименее развитых странах.



Тенденция заболеваемости злокачественными опухолями на будущее в развитых и малоразвитых странах мира. Согласно данным Jemal A. et al (2011).

Примерно половина случаев смерти от рака легкого в Китае и других странах Восточной Азии связывается с загрязнением атмосферы и воздуха в помещении (в связи с широким употреблением угля для бытовой потребности) мелкими частицами ($PM_{2.5}$). Несмотря на то, что распространение курения среди женщин в Китае несравнимо ниже в сравнении с определенными странами Европы, по указанной причине заболеваемость раком легкого у женщин в Китае значительно выше по сравнению с женщинами в указанных странах Европы.

отдалены друг от друга, но имеют общий фактор – языковой. Учитывая тот факт, что в развитии рака толстого кишечника основную роль играют факторы внешней среды и данные канцерогены поступают в организм в основном в составе пищи, логично было бы предположить, что языковая общность может отразиться на схожести кулинарной культуры и, соответственно, на показателях заболеваемости соответствующей карциномой.

Экстенсивность некоторых канцерогенных факторов среди различных этносов может быть разной в связи с религиозной принадлежностью и обычаями. Отношение к приему алкоголя во многих регионах регулируется обычаями и религиозной принадлежностью, что отражается в заболеваемости определенными злокачественными опухолями (раком пищевода, гепатоцеллюлярной карциномой, раком толстого кишечника). Возраст женщин при замужестве, число родов, отношение к мультисексуальности нередко определяются обычаями и религиозными взглядами, что не может не отразиться на заболеваемости определенными злокачественными новообразованиями (раком молочной железы, раком шейки матки и т.д.). В странах Юго-Восточной Азии «бетелевая жвачка» употребляется уже несколько тысячелетий как традиция, что является сильным канцерогеном для рака слизистой оболочки полости рта. Изменение образа жизни в сторону «вестернизации» считается основным фактором того, что в последние десятилетия заболеваемость раком молочной железы значительно повысилась в Африке и Азии, где заболеваемость данной карциномой исторически была очень низкой.

В последние 50 лет заболеваемость раком толстого кишечника продолжает снижаться, что, скорее всего, связано со все более широким применением скрининга и удалением колоректальных аденом, которые являются самой распространенной предраковой патологией толстого кишечника.

В отличие от большинства стран Европы, где уровень распространенности употребления табака остается высоким, в Австралии и в странах Северной Америки, где употребление табака началось и снижалось раньше, заболеваемость раком СОПР продолжает снижаться в последние десятилетия. Однако заболеваемость орфарингеальным раком (раком ротоглотки, небных миндалин и т.д.) основанная на языке, который наиболее часто ассоциируется с HPV-инфекцией, в указанных странах продолжает повышаться, что предположительно связано с изменением сексуального поведения.

ГЛАВА

2

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА КОЖИ

Рак кожи представляет собой самую распространенную злокачественную опухоль по всему миру, и заболеваемость все еще продолжает увеличиваться. Поскольку не все случаи рака кожи регистрируются, точные показатели заболеваемости неизвестны. Тем не менее, за год регистрируется более миллиона новых случаев рака кожи по всему миру. Но это не отражает реальной заболеваемости данным новообразованием, так как большие реестры онкологических заболеваний не регистрируют рак кожи (в основном регистрируется меланома кожи) или же регистрируют частично. По данным Американского Общества по Злокачественным Опухолям (American Cancer Society), по приблизительным вычислениям, ежегодно только в США рак кожи диагностируется примерно у 5,4 млн людей.

Базальноклеточный рак (БКР) кожи встречается в 4-7 раз чаще по сравнению с плоскоклеточным раком (ПКР) кожи. Другими словами, БКР кожи составляет 60-65% всех случаев злокачественных опухолей кожи. У людей европейского происхождения риск развития БКР кожи в течение жизни составляет 28-33%, ПКР – 7-11%. Заболеваемость БКР кожи в Великобритании составляет 16 новых случаев в год на 100 000 населения, заболеваемость ПКР кожи 23 новых случая. Следует отметить, что рак кожи наблюдается в 20 раз чаще по отношению к меланоме кожи.

Самая высокая заболеваемость раком кожи наблюдается у людей в возрасте старше 90 лет. В возрасте старше 45 лет заболеваемость раком кожи в 2-3 раза чаще наблюдается у мужчин, а в более молодом возрасте показатель заболеваемости у представителей обоих полов одинаковый. Заболеваемость раком кожи в Великобритании повысилась в 2,5 раза в течение последних трех десятилетий и в 1,6 раза

БКР кожи развивается из клеток самого глубокого слоя эпидермиса – базального слоя и имеет следующие подтипы:

- *узловой тип* является самым распространенным (60% всех случаев), в основном наблюдается в области головы и шеи, но где его трудно отличить от меланомы;
- *поверхностный тип* составляет примерно 30% случаев БКР кожи, в основном наблюдается на туловище, часто множественный;
- *склерозирующий тип (склеродермоподобный тип, морфеоподобный тип)* составляет 3-5,0% случаев БКР кожи, в основном наблюдается на лице, по внешности напоминает рубец, имеет цвет слоновой кости и нечетко очерченные, твердые границы;
- *кистозный тип* наблюдается редко, опухоль подвергается центральной дегенерации в виде кистозного образования;
- *пиносарный тип* является недавно признанным клинико-морфологическим вариантом, который характеризуется агрессивным клиническим течением;
- *микробулярный тип* гистопатологически характеризуется небольшими опухолевыми гнездами и демонстрирует скрытый субклинический рост.

в последнее десятилетие. По статистике, заболеваемость раком кожи ежегодно повышается на 3-10%.

Рак кожи, как и меланома кожи, нередко наблюдается и среди темнокожих людей. Следует отметить, что в сравнении с темнокожим населением рак кожи в >50 раз чаще встречается у светлокожих людей. Самая высокая заболеваемость раком кожи наблюдается в Австралии и Новой Зеландии. В Австралии показатель заболеваемости раком кожи в 200 раз выше по отношению к Индии. Заболеваемость БКР кожи в Австралии в 1000 раз выше (1 000 новых случаев на 100 000 населения в год) по отношению к Африке (1 новый случай на 100 000 населения в год). Примечательно, что, в отличие от светлокожих людей, рак кожи у темнокожего населения встречается в основном в областях, не подвергающихся воздействию солнечного излучения. Поэтому у темнокожих людей ПКР кожи встречается чаще по сравнению с БКР кожи, в противоположность светлокожим людям.

БКР кожи в основном наблюдается в области головы и шеи, но изредка может обнаруживаться и в нехарактерных зонах, таких как мошонка, паховая и перинальная области, нижние конечности. Это связано с тем, что 90% случаев рака кожи развивается в областях, подвергающихся воздействию солнечного облучения.

Несмотря на наивысшую заболеваемость, рак кожи является причиной лишь менее 1% случаев смерти от всех злокачественных опухолей по всему миру.

Фенотипы, ассоциирующиеся с высоким риском рака кожи

- *светлокожие люди*
- *белокурые и рыжеволосые люди*
- *голубоглазые люди*
- люди с высокой чувствительностью к солнечному излучению*
- люди, которые загорают слабо под воздействием солнечного излучения или в солярии*
- люди, которые легко обжигаются на солнце*

Светлокожие люди, белокурые, рыжие, голубоглазые и люди, которые слабо приобретают загар под действием солнечного излучения и легко обжигаются на солнце, имеют более высокий (примерно в 16-2 раза) риск развития рака кожи. Все типы кожи имеют одинаковое число меланоцитов и похожее распределение меланоцитов по анатомическим областям. Другими словами, нет расовой разницы в числе меланоцитов (индивидуальная разница может иметь место). Но есть различие типов кожи по размеру меланосом и по образу агрегаций (по группированию) меланосом, которые обуславливают генетическую восприим

ПКР развивается из клеток более поверхностных слоев эпидермиса - клеток, синтезирующих и содержащих кератин. Существуют следующие гистопатологические варианты **ПКР** кожи:

- *инвазивный базально-клеточный рак* является высокодифференцированным вариантом
- *плоскоклеточный неороговевший рак* представляет собой умеренно и низко дифференцированный вариант
- *базальноклеточный рак* имеет диффузную особенность (особенности БКР и ПКР кожи) характеризуется агрессивным клиническим течением.
- *акантолитический (абнормальный) кератин* патогистологически имеет сходство с плоскоклеточным раком, характеризуется агрессивным клиническим течением.
- *кератиноцитарный рак* (клетки имеют веретенообразный вид) имеет агрессивную биологическую природу.

В США 80% случаев рака кожи составляют БКР, 20% - ПКР. Данное соотношение среди американцев африканского происхождения составляет примерно 1:1. Но в Африке заболеваемость ПКР кожи выше в сравнении с БКР.



Нодулярно-кистозный тип БКР кожи.
Доступно по лицензии CC BY 4.0
Sampath Singh V et al. J Skin Cancer. 201
Article ID 328615

чивость к развитию рака кожи. Как известно, продуцирующийся в меланосомах пигмент меланин является сильным фотопротектором от ультрафиолетового излучения, которое ответственно за развитие рака кожи и меланомы кожи (пигмент меланина поглощает и преломляет ультрафиолетовые лучи).

У афроамериканцев меланосомы большие и неагрегированные, а у светлокожих американцев меланосомы обнаруживаются в двух вариантах: большие и неагрегированные; маленькие и агрегированные. Действие солнечных лучей тоже изменяет образ агрегаций меланосом. Следует отметить, что плотность или компактность кератиноцитов слоев также влияет на фотозащитную функцию кожи.

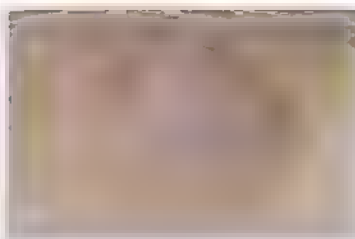
Факторы риска для развития рака кожи

- подвержение воздействию ультрафиолетового излучения
- получение фототерапии
- подвержение воздействию ионизирующего излучения
- подвержение воздействию неорганического мышьяка и других химических канцерогенов
- курение
- заражение HPV
- получение лечения определенными препаратами таргетной терапии

Основная роль в развитии рака кожи, как и в развитии меланомы кожи, принадлежит ультрафиолетовому излучению (см. глава 3). Этому свидетельствует тот факт, что в 90% случаев рак кожи развивается в областях, подвергающихся воздействию солнечного излучения. Развитие рака кожи в этих областях связано с потерей контроля над пролиферацией и дифференциацией эпидермальных кератиноцитов из-за повреждения ДНК под воздействием ультрафиолетового излучения.

Несмотря на то, что современные солярии эмитируют в основном UVA-излучение (диапазон А ультрафиолетовых лучей), процедура солярия повышает риск развития рака кожи. В отличие от UVB (диапазон В ультрафиолетовых лучей), UVA не может подвергать мутации ДНК клеток эпидермиса (так как не действует на ДНК прямо), но способно образовывать свободные радикалы, которые, в свою очередь, могут повреждать ДНК, что повышает риск развития рака кожи.

Риск развития рака кожи также повышается у больных псориазом, получающих псорален с UVA-фототерапию и иммуносупрессию. Псорален получается из семян *Psoralea corylifolia* и применяется для повышения чувствительности



Поверхностный тип БКР кожи. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Samarasinghe V et al. *J Skin Cancer*, 2011, Article ID 328615



Склерозирующий тип БКР кожи. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Samarasinghe V et al. *J Skin Cancer*, 2011, Article ID 328615

к ультрафиолетовым лучам несмотря на то, что является мутагеном и имеет фотокарциногенный эффект.

У больных, которые подверглись воздействию *ионизирующего излучения* (контакт с минералами урана, получение радиотерапии), риск развития рака кожи выше

Подвержение воздействию неорганического мышьяка предрасполагает к развитию болезни Bowen, множественного БКР и ПКР кожи. Следует отметить, что указанный анамнез сопровождается еще и высоким риском кишечной карциномы. Твердые, желтоватые бляшки на ладони и на подошве дают ключ к тому, что человек подвергся хроническому воздействию неорганического мышьяка. Существуют другие химические канцерогены *неорганической* (хром) и *органической* (сажа и смола) природы, ведущие к развитию рака кожи.

Курение повышает риск развития ПКР кожи примерно в 15 раз.

Заражение некоторыми типами НРV (пацилламавируса человека) играет роль в развитии ПКР кожи различных локализаций (см. ниже)

Около 20% больных с метастатической меланомой кожи, получивших *vemurafenib* новый BRAF V600F ингибитор, демонстрировали развитие кератоакантомы или ПКР кожи

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака кожи

- *дискоидная красная волчанка*
- *истриаз*
- *заражение HIV*
- *заражение НРV*
- *инфекционные заболевания, вызываемые Mycobacterium*
- *болезнь Bowen*
- *эритроплазия Queyrat*
- *кожный рог*
- *пацилома кожи*
- *кератоакантома*
- *боррдавка*
- *актинический кератоз*
- *хронические язвы на ноге и лодыжке*
- *хронические незаживающие раны*
- *хронические воспалительные процессы*

Дискоидная красная волчанка (*кутановая красная волчанка*) — это самая распространенная форма хронических кожных волчанок (свое название берет от своей монетообразной формы), которая является хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором на теле появляются красные круглые пятна с шелушащейся кожей. В основном

Мышьяк классифицируется МАИЗО как I группа канцерогенных агентов (группа агентов с доказанной канцерогенностью). Люди подвергаются воздействию неорганического мышьяка в основном в составе питьевой воды (артезианской или колодезной). Согласно рекомендациям ВОЗ (1963 г.), допустимая концентрация неорганического мышьяка в питьевой воде составляет 0.01 мг/л. Загрязнение питьевой воды мышьяком является большой проблемой, особенно в Бангладеш и Индии. По статистике, в Индии 40 млн человек страдают от разных патологий, вызванных хроническим воздействием неорганического мышьяка. До 60% мышьяка, поступающего в организм, аккумулируется (в виде арсенита и арсената) в клетках эпидермиса и дермы, а также в эпидермальных стволовых клетках и медленно элиминировается через кожу и ногти.

Неорганический мышьяк с помощью каскада ферментов превращается в метилированную форму, используя при этом S-аденозилметионин как субстрат. Это приводит к истощению в организме запаса S-аденозилметионина с дальнейшим гипометилированием ДНК и в конечном счете к канцерогенезу. Канцерогенное свойство мышьяка еще связано с тем, что он стимулирует окислительный стресс, образование реактивной формы кислорода, что приводит к alterации генома.



Гиперкератоз и болезнь Bowen у женщины из Бангладеш с хроническим арсеникозом. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Roy Biswas R.S. et al. *Int J Case Rep Short Rev*, 2017, 3 (5): 078-080

поражаются участки тела, подвергающиеся воздействию солнечного излучения. Кожный покров на пораженных участках тела (на коже черепа, лица и ушей) может отмирать или покрываться сухой чешуйчатой корочкой, в результате чего появляются пигментные и рубцовые изменения и происходит выпадение волос. Дискоидная красная волчанка поражает одну или несколько участков кожи. Упомянутое заболевание наблюдается у женщин в 5 раз чаще по сравнению с мужчинами (в основном в возрасте от 20 до 45 лет). Показатель заболеваемости красной волчанкой составляет 20–40 случаев на 100 000 населения в год.

Предрасполагающими факторами для развития дискоидной красной волчанки являются генетические факторы, подвергание воздействию ультрафиолетового излучения, курение и гормональные факторы. Предполагается, что предпосылкой для его возникновения в основном является воздействие ультрафиолетового излучения, а также тяжелые инфекционные поражения. Именно инфекция или ультрафиолетовое излучение зачастую пагубно влияет на защитную функцию кожи, в результате чего выделяются иммунные тела, из которых и развивается очаг заболевания.

Дискоидная красная волчанка в 80% случаев наблюдается как локальный процесс, в 20% случаев – как генерализованный. При генерализованном процессе, наряду с кожей головы и шеи, в процесс вовлекаются и другие участки тела – грудь, спина, шея, верхние и нижние конечности, включая ладонь, подошву. Застарелый процесс может способствовать развитию рака кожи.

Псориаз представляет собой неконтагиозное хроническое воспалительное заболевание кожи. Существует достаточно доказательств, что в развитии псориаза важную роль играет генетическая предрасположенность. Наряду с наследственной предрасположенностью, на возникновение заболевания влияют и факторы окружающей среды. При псориазе клетки кожи размножаются в 10 раз быстрее по сравнению с нормальными клетками кожи. Когда эти клетки достигают поверхности кожи, они умирают, и вместо того, чтобы отслаиваться, накапливаются на поверхности кожи – в результате чего красные, возвышенные бляшки покрываются белыми чешуйками, состоящими из более старых умерших клеток, и придают коже характерный псориазу вид. В США псориаз охватывает примерно 3% людей. У больных псориазом риск развития ПКР кожи выше в 3 раз, БКР – в 2 раза.

В малоразвитых странах примерно у 40% *ВИЧ-инфицированных больных* (в том или ином периоде болезни) развивается злокачественная опухоль. К злокачественным опухолям, которые с наиболее высоким риском могут развиваться у *ВИЧ-инфицированных* людей, относится и рак кожи. Рак кожи у *ВИЧ-инфицированных* людей наблюдается в >2 раза чаще по отношению к общему населению. Тем не менее,



Веррукозный ПКР кожи, развившийся на месте дискоидной красной волчанки, у 36-летнего мужчины. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ghosh S. et al. Case Rep Dermatol Med, 2014, Article ID 205638

Выделяют некоторые типы псориаза: *обыкновенный (вульгарный) псориаз, каплевидный псориаз, экссудативный (обратный) псориаз, пустулезный псориаз, истинночесоточный псориаз, эритродермный, псориазический артрит*. Обыкновенный псориаз является самым распространенным типом псориаза, затрагивающим около 80% больных псориазом, который характеризуется поражением кожи на локтях, коленях, волосистой части головы и нижней части спины.

У больных *ВИЧ-инфекцией* риск для ПКР кожи повышается в 2–6–5–4 раза и для БКР – в 1–8–2–3 раза. Повышение данного риска связывается со слабой эрадикацией *НРВ-инфекции* у соответствующих больных и с ослаблением Т-клеточного иммунитета против раковых клеток. В сравнении с БКР кожи, риск развития ПКР кожи сильнее ассоциируется с низким числом CD4 клеток, которое является мерой иммунного дефицита.

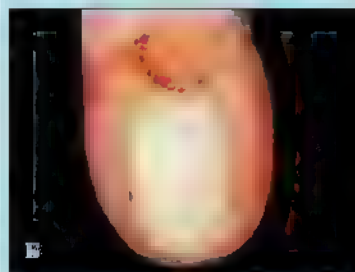
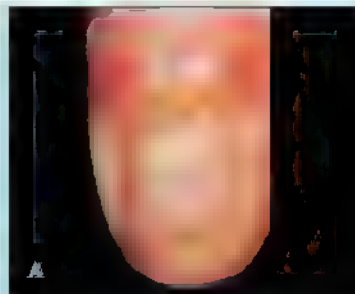
общая картина злокачественных опухолей у HIV-инфицированных лиц изменяется. С распространением антиретровирусного лечения снизилось число случаев ПКР кожи, наряду с саркомой Капоши и лимфомами типа Hodgkin. Существует мнение о том, что взаимосвязь между HIV и раком кожи формируется слабой иммунной системой у больных HIV-инфекцией, так как клеточный иммунитет играет важную роль в защите от эпителиальных опухолей. Риск развития ПКР и БКР кожи зависит от длительности иммунодефицита у HIV-инфицированного больного. При мечтательно, что среди общего населения БКР кожи встречается в 4-7 раз чаще по сравнению с ПКР кожи, но у HIV-инфицированных людей это отношение наблюдается как 2:1. Средний возраст больных плоскоклеточным раком кожи, ассоциирующимся с HIV-инфекцией, на 20-30 лет моложе по сравнению с больными ПКР кожи среди общего населения. Необходимо отметить, что HIV-ассоциированный ПКР кожи характеризуется более агрессивным клиническим течением.

Некоторые инфекции могут способствовать развитию рака кожи. Есть данные о том, что заражение HPV (HPV5, HPV8, HPV11, HPV16, HPV18), *вульгарной волчанкой* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*), *проказой* (*Mycobacterium leprae*) ассоциируются с высоким риском развития ПКР кожи.

Известны более 150 типов *папилломавируса человека* (*human papillomavirus* HPV). HPV в окружающей среде самостоятельно размножаться не может. Для размножения, как и всем вирусам, ему приходится паразитировать в клетках хозяев. HPV поражает клетки кожи и слизистых оболочек (рта, ротоглотки, носа, гортани, пищевода, половых органов, заднего прохода). Инфекция обычно не вызывает никаких проявлений. В течение 2-х лет (в 90 % случаев) организм человека избавляется даже от самых онкогенных типов вируса HPV (HPV высокого риска). Но иммунитет формируется нестойким, возможно повторное заражение, причем не только другими типами вируса, но и тем же самым, предыдущим. А у 10% людей самоизлечение вовсе не происходит.

Вирус папилломы человека нестойк во внешней среде, поэтому заражение происходит при непосредственном контакте с кожей и слизистыми оболочками человека, зараженного упомянутым вирусом через предметы общего пользования, через поцелуй, при половом акте, а также во время родов, когда вирус передается от зараженной матери новорожденному. Беспорядочные половые связи приводят к заражению, а курение, беременность, авитаминоз, иммунодефицит являются предрасполагающими факторами. Надо иметь в виду, что больной человек опасен для окружающих только при наличии разрастаний на коже и слизистых оболочках. В инкубационном периоде инфекции перенос виру-

ПРК кожи, развившийся у светлокотких людей под длительным воздействием ультрафиолетового излучения (или на фоне актинического кератоза), характеризуется вялым клиническим течением, низким клеточным риском развития синхронного и метастатического метастаза (лимфогенного и гематогенного). В противоположность этому, ПКР кожи, развившийся у HIV-инфицированных людей и реципиентов трансплантата, характеризуется агрессивным клиническим течением, высоким риском развития синхронного и метастатического метастаза.



Кератоакантома проксимальной ногтевой складки левого большого пальца руки у 55-летней женщины, ассоциированная с HPV31 и HPV35 (А) 6 лет назад на месте данного поражения была удалена бородавка. Спустя 6 месяцев на месте удаленной кератоакантомы развилась веррукозная карцинома (Б). С разрешения: Baran R. et al. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83 (3): 232-233.

сов практически невозможен. Попадая в организм человека, на начальном этапе НРВ поражает базальные клетки эпителия. Проникновению НРВ в организм способствуют микро-травмы, потертости, трещины и другие повреждения кожи. В течение длительного времени вирус может первично размножаться, не проявляясь клинически (хроническое носительство). Если вирус размножается в поверхностных слоях кожи, то со временем даже при хроническом носительстве НРВ наблюдается гиперплазия клеток. Первичные изменения на коже начинают проявляться через 1-6 месяцев после заражения. Концентрация вируса на пораженных участках достигает максимума к 6-му месяцу с момента заражения, именно этот период является наиболее заразным. Вирусы поражают не всю кожу, а локализируются на отдельных ее участках. Для передачи на другие участки кожи требуется трение и прикосновение. Распространение на слизистые оболочки происходит гораздо проще и быстрее благодаря высокой влажности на них.

Не все типы папилломавирусов опасны в онкологическом плане, но некоторые типы ответственны за развитие бородавок, папиллом, кондилом (остроконечных), керато-акантом на коже различных областей тела – на лице, шее, на кистях и стопах, в подмышках, в паху и т.д. Таким образом, у каждого типа вируса есть свои «любимые» для поражения места на слизистых оболочках и на коже и характерные патологии, которые он вызывает. Когда указанные новообразования достигают больших размеров или травмируются бельем, или одеждой, это приводит к образованию долго не заживающих язв, которые могут способствовать развитию рака кожи. Некоторые типы папилломавируса человека вызывают предраковые поражения эпителия, включая керато-акантому (HPV9, HPV11, HPV13, HPV16, HPV18, HPV24, HPV25, HPV33, HPV37, HPV57) и ПКР кожи (HPV6, HPV11, HPV38, HPV41, HPV48).

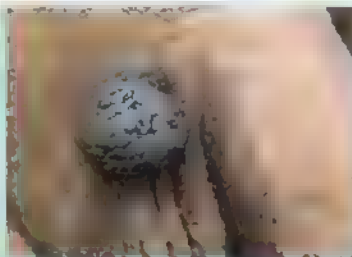
ПКР гениталий и анальной области строго связан с HPV16 и HPV18, которые передаются половым путем. ПКР ногтевой ложи – субунгуальный (периунгуальный) ПКР – в 50-60% случаев ассоциируется с HPV16. Субунгуальный ПКР в основном поражает большой палец руки или ноги.

Веррукозная карцинома является высокодифференцированным ПКР кожи (и слизистой оболочки), который представляет собой типичную, медленно растущую, глубоко прорастающую опухоль (локально агрессивную) с минимальным метастатическим потенциалом, и связан с HPV6 и HPV11. Опухоль имеет грибовидную форму, иногда даже вид цветной капусты. Веррукозная карцинома на коже наблюдается в основном в аногенитальной области (и в этом случае носит название *опухоли Buschke Lowensteln*), а также на подошве, реже в других областях.

Некоторые авторы принимают веррукозную карциному за промежуточную стадию между остроконечной конди-



Субунгуальная веррукозная карцинома большого пальца левой ноги у 70-летнего мужчины. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Yaghoobi R. et al. *Glob Dermatol*, 2015, 2 (5): 202-204



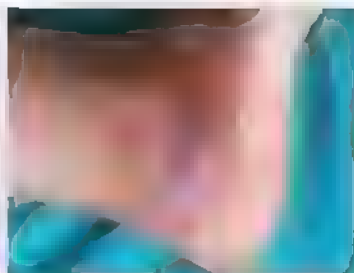
Опухоль Buschke-Lowensteln на коже корня пениса у 58-летнего больного

ломой и ПКР Веррукозная карцинома встречается в основном у светлокожих мужчин. У женщин она наблюдается редко. В противоположность этому, опухоль *Buschke-Lowenstein* у мужчин наблюдается в 3 раза чаще по сравнению с женщинами.

Вульгарная волчанка (*tupus vulgaris*) – самая распространенная форма туберкулеза кожи (возбудитель *Mycobacterium tuberculosis*, редко *Mycobacterium bovis*), которая возникает обычно в школьном возрасте с появлением нескольких лепом, представляющих собой инфекционную гранулему. Туберкулез кожи – нераспространенная форма (1,0–1,5%) экстрапульмонарного туберкулеза, который составляет 8,4–13,7% всех случаев туберкулеза. Даже в Индии и Китае, где заболеваемость туберкулезом очень велика, поражение кожи наблюдается не часто (<0,1%). В большинстве случаев вульгарная волчанка наблюдается в области головы и шеи.

При вульгарной волчанке сначала появляются лепомы – мелкие (не более 3 мм) красновато-коричневые мягкие бугорки желатинозной консистенции, при диаскопии которых обнаруживается полупрозрачная желтизна (феномен «яблочного желе»), а при надавливании пуговчатым зондом – чрезвычайная мягкость и ранимость (феномен «тонда»). Бугорки склонны к периферическому росту, слинию с образованием сплошных очагов, изъязвляются и могут покрываться чешуйками. После заживления язв или рассасывания лепом остаются тонкие гладкие белые атрофические рубцы, напоминающие смятую папиросную бумагу. Излюбленные локализации – это лицо (нос, верхняя губа, щеки, ушные раковины), ягодицы, конечности, и пораженный участок обычно солитарный. Нередко поражается слизистая оболочка полости рта, где процесс обычно приобретает язвенный характер, при этом язвы болезненны. Вследствие деструкции пораженных участков может происходить обезображивание внешности больного (разрушение носа, губ, ушных раковин). Течение процесса хроническое, вялое, с ухудшением в холодное время года. Самым серьезным осложнением вульгарной волчанки считается рак кожи (особенно ПКР кожи), который развивается особенно в случае неадекватного лечения (10,0%).

Прокша (лепра) вызывается *Mycobacterium leprae* и характеризуется повреждением кожи и периферической нервной системы. Леpra также называется болезнью Hansen. Заболевание наблюдается в основном в тропических и субтропических регионах с теплым и влажным климатом, в двух возрастных периодах – в 10–14 лет и в 35–44 года. Прокша редко встречается у маленьких детей. Заболевание передается в основном от человека к человеку. Изредка может передаваться от шимпанзе, мангабей и броненосца. Несмотря на то, что леpra является инфекционным заболеванием, зараженность невысока. Прокша, как и туберкулез, отно-



Множественные эритематозные папулы при вульгарной волчанке латеральной лодыжки правой ноги у 34-летней женщины. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Khedka P et al. *Dermatol Res Pract*, 2018, Article ID 7201973

В то время как заболеваемость туберкулезом снижается в развитых странах, данное заболевание остается одной из главных проблем здравоохранения в Юго-Восточной Азии. Вульгарная волчанка представляет собой самую распространенную форму туберкулеза кожи и является хронической прогрессирующей и олигобациллярной патологией. Вульгарная волчанка развивается в основном у ранее сенситизированных людей, так как инфекция распространяется в кожу эндогенно – лимфогематогенным путем. У больных, получивших неэффективное лечение, вульгарная волчанка прогрессирует дальше и может осложниться деструкцией нижележащих хрящевых структур (носа, ушей) и развитием ПКР кожи (редко БКР кожи). В начале XX века риск развития ПКР кожи составлял 10%, в последнее время наблюдается редко.



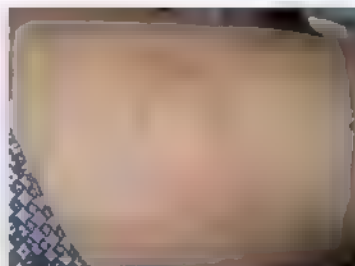
ПКР кожи передней части правой стопы (на участке рубца после лепры) у 48-летнего мужчины с проказой продолжительностью 13 лет в анамнезе, по поводу чего он прошел комплексную терапию. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Dev K et al. *J Rare Dis Diagn Ther*, 2015, 1, 3-5

сится к хроническим гранулематозным заболеваниям и характеризуется развитием со временем воспалительных узелков гранул в коже и периферических нервах. При лепре в основном поражаются «холодные» части тела: глаза, нос, мочки ушей, руки, ноги и яички. На основании патологического исследования биоптатов из очагов хронических нейропатических язв на конечностях у больных проказой с очень высокой частотой (15-25%) может обнаруживаться очаг ПКР.

Болезнь Бовена представляет собой внутриэпидермальную карциному (*carcinoma in situ*), развивающуюся из кератиноцитов, повреждающую только эпидермис и характеризующуюся латеральным распространением. У афроамериканцев данная болезнь наблюдается очень редко. Несмотря на то, что болезнь Бовена является злокачественным процессом, она принимается как предраковое состояние, так как только в 10% нелеченых случаев болезнь Бовена переходит в инвазивный рак – плоскоклеточный рак кожи. Болезнь Бовена наблюдается в основном у пожилых людей, и причины упомянутого заболевания такие же, как и при раке кожи. Типично болезнь Бовена проявляется медленно растущим пятном красно-коричневого цвета или сухой чешуйчатой бляшкой, которая очень схожа с повреждением при экземе или псориазе. Бляшки при болезни Бовена могут иметь бархатный вид. Поврежденный участок плоский, иногда слегка выпуклый. В некоторых случаях повреждение может быть веррукозным, расщепленным или темного цвета (гиперпигментация). В 10-20% случаев может наблюдаться множественное повреждение. Болезнь Бовена иногда может подвергаться спонтанной регрессии. Изъязвление или отвердение (индурация) являются манифестацией трансформации в инвазивный рак.

Эритроплазия Квекута (болезнь Квекута) – одна из форм внутриэпителиального рака (*carcinoma in situ*), который поражает в основном головку пениса и внутренний листок крайней плоти. Несмотря на то, что болезнь Квекута, как и болезнь Бовена, является злокачественным процессом, она тоже принимается как предраковое состояние. Подобно болезни Бовена, при болезни Квекута опухоль располагается внутри эпидермиса и не распространяется в дерму. Эритроплазия Квекута – это, как правило, мужское заболевание. Заболевание встречается в основном среди необрезанных мужчин пожилого или среднего возраста. Упомянутое заболевание составляет 1% всех злокачественных новообразований у мужчин. Очаг поражения при болезни Квекута, как правило, одиночный (крайне редко множественный) и представляет собой бляшку ярко-красного цвета (иногда розово-красного или бордово-вишневого) с четко очерченными краями и бархатистой, влажной или блестящей поверхностью (поэтому эритроплазию Квекута иногда называют также *бархатистой эпителиомой*). Иногда очаг поражения

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 500 000-700 000 новых случаев лепры (проказы), и ее распространенность по миру составляет 5-6 млн случаев, 80% заболеваний наблюдается в 5 странах: в Индии, Индонезии, Мьянме, Бразилии и Кении. Проквоза демонстрирует эндемичность и в определенных регионах Китая, Японии, Непала и Египта.



Болезнь Бовена на верхней конечности. Доступно по лицензии CC BY 3.0: Attabai-Polo M. A. et al. In: Broeck D V (ed) Human papillomavirus and related disease. Intechopen 2013, DOI: 10.5772/55623



Болезнь Квекута на головке полового члена. Доступно по лицензии CC BY 3.0: Attabai-Polo M. A. et al. In: Broeck D V (ed) Human papillomavirus and related disease. Intechopen 2013, DOI: 10.5772/55623

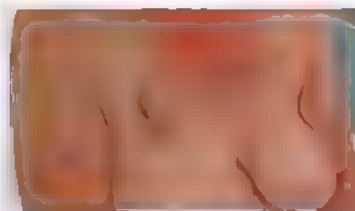
имеет чешуйчатую или корковую поверхность. На половом члене может возникать налет белого цвета, который без затруднений снимается. Присоединение инфекции приводит к появлению гнойного выделения и образованию желтого налета.

Хотя клинически и гистологически это заболевание имеет много общего с болезнью Bowen, ряд специфических особенностей позволяет рассматривать его в качестве самостоятельной онкодерматологической единицы. Эритроплазия Queyrat имеет более выраженную тенденцию к развитию ПКР кожи, чем болезнь Bowen. При переходе эритроплазии Queyrat в ПКР кожи в очаге поражения происходит изменения: могут появиться бородавчатые разрастания, уплотнение, поверхностное или более глубокое изъязвление, покрытое кровавыми корочками или белым налетом. В 10-30% случаев эритроплазия Queyrat трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак, причем у 20% наблюдаются метастазы. Другими словами, трансформировавшаяся в инвазивный ПКР эритроплазия Queyrat клинически не отличается от ПКР кожи. Эритроплазия Queyrat никогда спонтанно не регрессирует.

Кожный рог характеризуется развитием выступающей над поверхностью кожи плотной роговой массы конической либо цилиндрической формы. Кожный рог наблюдается редко (1 100 000) и обычно развивается у пожилых людей (при заболевании наблюдается в среднем десятилетии жизни) в равном соотношении у представителей обоих полов. Чаще всего наблюдается у лиц с I и II фототипами кожи (согласно классификации Fitzpatrick). Кожный рог возникает вследствие пролиферации клеток эпидермиса, особенно на фоне доброкачественного новообразования (бородавки, себорейного кератоза, эпидермального невуза) или заболевания (псориаза, красного плоского лишая), предракового заболевания (актинического кератоза, арсенокератоза, кератоакантомы) и злокачественной опухоли кожи (болезни Bowen, БКР кожи, начальной стадии высокодифференцированного ПКР). Приблизительно до 40% случаев кожный рог возникает на фоне актинического кератоза. У мужчин более высокая вероятность наличия злокачественного фонового процесса.

Кожный рог может наблюдаться на всех участках поверхности тела, но обычно – на открытых участках кожного покрова (где и часто наблюдается актинический кератоз и ПКР кожи) – на лице, на ушах, на лбу и на тыльной поверхности кистей рук. Роговые массы образованы из компактного кератина и напоминают рога животных, в большинстве случаев конической формы, обычно прямые (иногда кривые), желтовато-коричневого или темного цвета, плотноватой или плотной консистенции. Поверхность гладкая или неровная с множественными бороздами. Воспалительные явления возникают вследствие повторных

Эритроплазия Queyrat впервые описал Тарновский (в 1891 г.), но сам термин «эритроплазия» впервые (1911 г.) предложил именно Queyrat. Некоторые источники описывают эритроплазию Queyrat как болезнь Bowen головки мужского полового члена. Учитывая тот факт, что эритроплазия Queyrat наблюдается исключительно у необрезанных мужчин, предполагается, что определенные факторы, связанные с данным состоянием, могут играть роль в развитии патологии. К таким факторам относятся хроническая механическая ирритация, травматизация и воспаление по причине трения и фимоза, а также скопление смегмы в моче, что, в свою очередь, создает условия для заражения HPV-инфекцией.

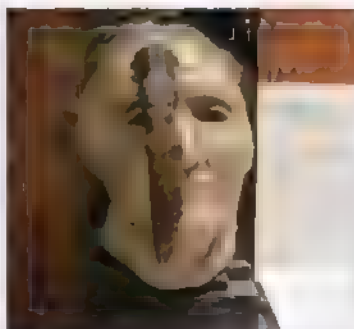


Кожный рог (длиной 8 см) на тыльной у 52-летней женщины, развившийся, вероятно, на фоне себорейного кератоза. Патогистологическое исследование выявило злокачественный процесс. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Nadeau C et al. *Onstet Gynecol cases Rep*, 2016. 3: 84-85.

повреждений и наблюдаются только в непосредственной близости к основанию рога в виде узкого эритематозного венчика. Основание кожного рога может быть шпиком, выступающим над поверхностью кожи или кратерообразным. Кожный рог обычно солитарный, но могут встречаться и множественные роговые образования. Размеры роговых новообразований варьируются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Обычно длина кожного рога в два раза больше диаметра его основания. Самый длинный в истории кожный рог зафиксирован у женщины из Парижа *Madame Dimanche (Widow Sunday)*, жившей в XIX веке. Длина ее рога достигала 25 см. Окружность верхушки в большинстве случаев значительно уже основания. Кожный рог, размер которого не превышает одного сантиметра, обычно развивается на фоне БКР и актинического кератоза. Кожный рог большего размера обычно появляется на фоне ороговевающей папилломы, себорейной бородавки или кератоакантомы. Кожный рог безболезненный, но создает физический и косметический дискомфорт. В прошлом люди с гигантским кожным рогом считались «клидами с магической силой».

Как упомянуто выше, фоновый процесс может быть доброкачественным или злокачественным. Доброкачественный фоновый процесс кожного рога тоже может перерождаться в рак. Приблизительно в 20% случаев (около трети случаев находится на пеньке) в основании кожного рога при диагностике обнаруживается злокачественный процесс. О наличии злокачественного фонового заболевания или трансформации в рак доброкачественного фонового процесса могут свидетельствовать следующие признаки: 1) болезненность (кожный рог типично безболезненный); 2) большой размер; 3) индурация основания; 4) широкое основание; 5) покраснение основания; 6) кровотечение из основания.

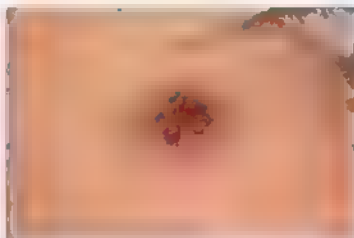
Кератоакантома представляет собой быстро растущую доброкачественную эпидермальную опухоль волосистых фолликулов, локализирующуюся преимущественно на открытых частях тела и конечностях, особенно на разгибательных поверхностях. Очень редко эта опухоль наблюдается также на слизистой оболочке губ, языка, щек и твердого неба, на красной кайме губ. Болеют кератоакантомой преимущественно лица пожилого возраста. У лиц моложе 20 лет заболевание почти не наблюдается. Мужчины болеют в 2-4 раза чаще, чем женщины. У темнокожих людей наблюдается очень редко. Кератоакантома и ПКР кожи имеют схожие эпидемиологические особенности, что наводит на мысль об общих этиологических факторах. Примечательно, что во многих регионах наиболее часто наблюдается сочетание «кератоакантома / ПКР кожи», нежели ПКР кожи отдельно. Следует отметить, что обе патологии кератоакантома и ПКР кожи в большинстве случаев наблюдаются



Восковая модель головы *Madame Dimanche (Widow Sunday)*, экспонирующаяся в музее медицинской истории Мюнстера, расположенного в колледже врачей Филадельфии



Кожный рог (длиной 6 см, толщиной в основании 3 см) на волосистой части головы, развившийся на фоне послеожогового рубца, у 28-летней африканской женщины. Доступно по лицензии CC BY 2.0: Nkhamba P M. *J Med Case Rep*, 2007, 1:170



Кератоакантома на лице. С разрешения Dhanam Ramnar. Webpathology (www.webpathology.com)

в области головы, шеи, а также в области конечностей, и обе – в возрасте старше 64 лет, причем преимущественно у мужчин в 2-4 раза чаще в сравнении с женщинами. Частота заболеваемости кератоаканомой в США составляет 106 новых случаев на 100 000 населения, что соответствует частоте ПКР кожи в этой стране.

Кератоакантома имеет вид округлого или овального экзозитного узла на широком основании красноватого (иногда с синюшным оттенком) цвета или цвета нормальной кожи, диаметром 1-3 см и более и безболезненная. Центральная часть опухоли заполнена роговыми массами, после удаления которых кровотечение не развивается. Краевая часть кератоакантомы приподнята в виде валика. Узлы кератоакантомы подвижны, не спаяны с подлежащими тканями. После активного роста (4-6 недель) может наступать фаза стабилизации, в течение которой опухоль не изменяется в размерах. Спустя 4-6 месяцев может наступить спонтанная регрессия с исчезновением опухолевого узла и образованием атрофического рубца в течение последующих нескольких месяцев (до 12 месяцев). В некоторых случаях фаза стабилизации не наступает и опухоль достигает гигантских размеров – до 10-20 см в диаметре. Множественные кератоакантомы могут появляться либо в виде последовательно возникающих узелков, либо в виде нескольких очагов, возникающих одновременно. При первом варианте элементы появляются постепенно на различных участках кожного покрова, но особенно часто на лице и конечностях. При втором варианте одновременно появляется множество крупных фолликулярных папул диаметром 2-3 мм. В отдельных случаях возможно перерождение в плоскоклеточный рак. Гистологически отличать кератоакантому от ПКР нелегко.

Папиллома кожи (acrochordon) – доброкачественное новообразование кожи и слизистых оболочек, которое имеет вид сосочка на узком основании (ножке), мягкой или плотной консистенции, от светлого до темно-коричневого цвета. Папилломы могут возникать в любом возрасте, но чаще наблюдаются у полных лиц и у людей старшего возраста в равном соотношении у обоих полов. Примерно у половины общего населения папилломы могут развиваться в течение их жизни. Частота папиллом увеличивается параллельно с повышением возраста. Примерно 60% людей к 70 годам жизни могут иметь папилломы. Достаточно часто папилломы бывают множественными (**папилломатоз**). Развитие папилломатоза в старшем возрасте нередко связано с физиологическим керозом (сухостью кожи), который значительно повышает травматизацию кожных покровов и риск заражения папилломавирусом человека (HPV).

Причины развития папиллом кожи до конца не выяснены. Во многих случаях папилломы кожи ассоциируются с HPV (HPV1, HPV2, HPV3, HPV4, HPV6, HPV10 и

Кератоакантома развивается из клеток инфундибулярной (верхней) части волосных фолликулов и напоминает плоскоклеточную карциному кожи, из-за чего некоторые специалисты принимают кератоакантому за своеобразную разновидность высокодифференцированного ПКР кожи. Большинство случаев кератоакантомы обнаруживается на лице (на носу и на щеке) и примерно 10% случаев наблюдается на ушной раковине. Кератоакантома в большинстве случаев развивается спорадически, но может быть и частью клинического спектра определенных наследственных синдромов, таких как *синдром Muir-Torre*, *пигментная кератозис*, *болезнь Ferguson-Smith*. Кератоакантома также является основным клиническим проявлением приобретенного *синдрома Grzybowski* (по сей день в литературе описано около 40 случаев), при котором наблюдаются сотни или тысячи эруптивных кератоакантом.



Папиллома кожи (акрохордон)



Папилломатоз левой подмышечной области у 53-летнего мужчины

HPV11). Акрохордоны чаще всего ассоциируются с HPV11 (примерно 70%) и HPV6 (10-15%). Среди HPV выделяют вирусы с высоким и низким онкогенным риском. Онкогенность папиллом объясняется способностью вируса интегрироваться в геном клеток человека. Иногда наблюдаются папилломы в семейном анамнезе. У больных с иммунодефицитом папилломатоз принимает распространенный характер. Резистентность к инсулину – одна из основных причин развития папилломатоза. Характер гормонального статуса при беременности влияет на развитие папиллом: они часто возникают именно во время беременности. У больных с болезнью Стойн часто развивается папиллома кожи. В отличие от бородавок, папиллома кожи не контагиозная, поэтому не заражает других людей.

Папиллома выглядит как небольшое округлое новообразование цвета кожи или темного цвета, которое выступает над окружающей тканью. Размеры папиллом кожи варьируются от 1 мм до 5 см. Папилломы могут быть нитевидными или большего размера с тонкой ножкой.

Локализуются папилломы кожи на всех участках, но излюбленные локализации – кисти и руки, шея, подмышечная область, складки под молочными железами и ягодицами, паховая область и половые органы. У детей, особенно младшего возраста, папилломами поражаются колени, что связано с физиологическими особенностями, так как дети ползают без одежды. Цвет кожи в большинстве случаев не изменяется, а папилломы могут иметь цвет от светлого до коричневого. Из-за того, что папиллома имеет строму, покрытую кожей, которая содержит в себе сосуды, при ее травматизации возможны кровотечения. Папилломы никогда не исчезают самостоятельно, но изредка папилломы с тонкой ножкой могут отпадать, не оставляя и следа на коже. Это происходит, когда тонкая ножка папилломы скручивается и некротизируется. Папиллома в единичных случаях перерождается в рак, так как риск малигнизации не очень велик. Малигнизация папиллом кожи может произойти в тех местах, где их регулярно трет твердая часть одежды.

Бородавка представляет собой широко распространенное доброкачественное разрастание кожи, вызванное HPV. Различают 5 основных клинических видов бородавок: *простые, плоские, подошвенные (плантарные), нитевидные бородавки и остроконечные кондиломы*.

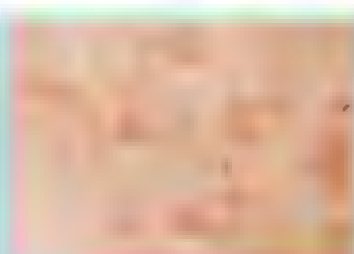
Бородавки в основном наблюдаются в школьном возрасте, но могут возникать в любом возрасте. Вирус передается контактным путем или через предметы общего пользования (см. выше). Нередко происходит аутоинокуляция (автозаражение), то есть вирусы попадают из одного очага бородавки на другие участки кожи, когда она чешется. Вирус проникает в эпидермис через поврежденные участки кожи и размножается в поверхностных слоях кожи. Таким образом,



Простые (вульгарные) бородавки
Доступно по лицензии CC BY 3.0. Attrib: Polo M A. et al. In: Broeck D V. (ed) Human papillomavirus and related disease. Intechopen 2013. DOI: 10.5772/55623

Вульгарные бородавки чаще всего наблюдаются на тыльной поверхности кистей рук и на тыльной стороне подошв ног. Большинство из них проходит самостоятельно, без всякого лечения, в течение двух лет. Они еще известны как *бородавки мясников*. Данные бородавки в основном ассоциируются с HPV1, HPV2, HPV4, HPV7, HPV27, HPV57 (у мясников в основном ассоциируются с HPV7).

Подошвенные бородавки в основном ассоциируются с HPV1 (иногда с HPV2 и HPV4), нитевидные – чаще всего с HPV1 (реже с HPV2, HPV4, HPV27, HPV57). Остроконечные кондиломы в основном ассоциируются с HPV6 и HPV11, и передаются половым контактом.



Плоские бородавки, которые, как правило, располагаются на тыльной поверхности кистей рук и на коже лица, распространяются в момент бритья или чесания, поэтому в основном группируются по линии (феномен Koebner). Плоские бородавки в основном ассоциируются с HPV3 и HPV10.

HPV побуждает поверхностные клетки эпидермиса размножаться быстрее и образовывать бородавки. Бородавки очень широко распространены у лиц с *верруциформной эпидермодисплазией* – редким наследственным расстройством (см. ниже). Бородавки перерождаются в рак не часто. В результате подобной трансформации возникает веррукозный рак.

Актинический кератоз – это очаг гиперкератоза, который развивается на тех участках кожного покрова, которые постоянно подвергаются воздействию солнечного излучения. В результате длительного воздействия ультрафиолетового излучения на кожу в ДНК кератиноцитов происходят мутации, что становится причиной дальнейшего канцерогенеза. Наиболее склонны к развитию солнечного кератоза люди со светлой кожей. По понятным причинам, актинический кератоз чаще наблюдается у людей, которые в связи с образом жизни или с особенностью профессии проводят много времени под солнцем. Развивается заболевание, как правило, в пожилом возрасте.

Часто актинический кератоз развивается у людей с альбинизмом, на участках витилиго и других участках депигментации на фоне хронических дерматитов, включая грибовидный микоз и дискоидную красную волчанку. Симптомы солнечного кератоза следующие: на открытых участках кожи – на лице, в области носа и лба, век, висков и шеи, а также на шее, предплечьях и тыльной стороне кисти появляются пятна или маленькие папулы от 2–3 мм до 2–3 см в диаметре, которые тесно прилегают друг к другу, почти сливаются вместе. Цвет их – бледно-серый или темно-коричневый. Никакими болезненными ощущениями эти высыпания не проявляются вовсе.

Актинический кератоз часто (в 10% случаев) трансформируется в рак кожи и является основным предраковым заболеванием ПКР кожи. Особенно высок риск злокачественного перерождения, когда на коже имеются множественные очаги поражения.

ПКР кожи иногда развивается в очаге хронического воспаления (от дискоидной красной волчанки), язвы (хронической венозной язвы, язвы от давления или трения), рубца (развивающегося в результате красного плоского лишая, после радиотерапии и т.д.), пролежня и термического ожога; на месте вакцинации, собачьих и змеиных укусов, отморожения, ножевого или пулевого ранения, в области кожного аллотранста; в устье свищевого канала остеомиелита и мочевого фистулы. ПКР, развившийся в указанных очагах, также называется *язвой Marjolin*. Несмотря на то, что язвы Marjolin наблюдаются редко, они очень агрессивны в клиническом течении.

Различают еще *себорейные бородавки* – очаги распространенные доброкачественные разрастания кожи, развитие которых не связано с HPV. Эти бородавки еще называют *себорейным кератозом*, *старческими бородавками* или *базальноклеточной папилломой*. Себорейные бородавки заслуживают описания в этой главе только потому, что их следует отличать от других бородавок, так как они не перерождаются в рак кожи. К тому же патогенез старческих бородавок неясен, но предполагается, что данное поражение развивается из клеток базального слоя эпидермиса. Себорейные бородавки возникают у людей среднего или старшего возраста и могут развиваться везде, но чаще располагаются на груди и бывают множественными, реже – на лице, шее, тыльной стороне кистей, а также на других участках кожного покрова. Процесс никогда не поражает слизистую оболочку. Ранние элементы – плоские, мелкие пятна или папулы, которые имеют четкие границы, желтый или розовый цвет, бородавчатую поверхность. Консистенция образования мягкая, границы иногда могут быть нечеткими, иногда даже зазубренными. В таких случаях очаг поражения напоминает меланому. Со временем очаг себорейного кератоза утолщается и приобретает грибовидную форму, темную коричневую или черную окраску. Себорейные бородавки кажутся восковиными и как бы прилепленными к коже. Количество очагов обычно не превышает 40. Диаметр себорейных бородавок составляет 0,2–3 см, иногда достигает 4–6 см. Себорейные бородавки безболезненны. У больных со множественными себорейными бородавками иногда отмечается семейный анамнез. Очаги себорейного поражения никогда не малигнизуются и неопасны.

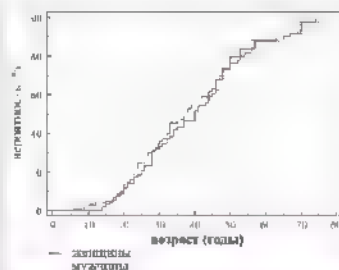


Язва Marjolin у 45-летней женщины на месте пролежня давностью 20 лет. Доступно по ссылке: CC BY 4.0. O'Malley J T et al. Case Rep Med, 2014, Article ID 715809

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака кожи

- синдром Gorlin
- наследственный множественный инфундибулокистозный БКР
- пигментная ксеродерма
- окулокутанеальный альбинизм
- синдром Chediak-Higashi
- синдром Hermansky-Pudlak
- синдром Griscelli
- синдром Bloom
- синдром Rothmund-Thomson
- синдром Werner
- анемия Fanconi
- синдром Huriez
- синдром Zinsser-Engman- Cole
- синдром Muir-Torre
- синдром Turcot
- болезнь Tergusson-Smith
- синдром Birt-Hogg-Dube
- эпидермодисплазия верруциформная
- простой буллезный эпидермолиз
- дистрофический буллезный эпидермолиз
- пограничный буллезный эпидермолиз
- синдром Kindler
- синдром Rombo
- синдром Brooke-Spiegler
- синдром гипоплазии хрящей и волос
- синдром Bazex-Dupré-Christol
- синдром Schöpf-Schultz-Passarge

Синдром Gorlin (синдром неусообразного базально-клеточного рака) – это редкая, но хорошо известная болезнь, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTCH1* (9q22.32), редко – в гене *PTCH2* (1p34.1). Примерно один из каждых 57 000-256 000 людей страдают данным наследственным расстройством. Ген *PTCH1* (*human patched gene 1*) кодирует PTCH1 белок, который функционирует как рецептор (PTCH1-рецептор) для определенного лиганда – белка *Sonic Hedgehog* (*Shh signaling pathway*), прикрепление которого с упомянутым рецептором передает сигналы для развития, функционирования и дифференциации клеток, для постэмбриональной репарации и регенерации тканей в контролируемом образе. При мутации в гене *PTCH1* происходит неконтролируемая пролиферация клеток. Таким образом, ген *PTCH1* предотвращает неконтролируемое деление клеток, на основании чего он принимается как ген-супрессор опухолевого роста.



Вероятность развития БКР у больных синдромом Gorlin в зависимости от половой принадлежности и возраста. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Jones F A. et al. *J Skin Cancer*, 2011. Article ID 217378 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

Больные синдромом Gorlin имеют очень высокий риск развития множественных очагов БКР кожи. У 90% соответствующих светлокожих людей наблюдается множественный БКР кожи (иногда до 200 очагов). Средний возраст развития БКР кожи – 25 лет. БКР кожи иногда наблюдается очень рано – в возрасте 2 лет. Упомянутый синдром в основном встречается у светлокожих людей, и лишь примерно 5% случаев синдрома Gorlin наблюдается у темнокожих. БКР кожи развивается у 40% темнокожих больных синдромом Gorlin. БКР кожи, как правило, наблюдается на открытых участках тела – на лице, груди и спине. Изредка БКР может развиваться на гениталиях.

Множественный БКР у больных синдромом Gorlin наблюдается на лице, конечностях и туловище к концу второго десятилетия жизни. Больным синдромом Gorlin также характерны: фациальный дисморфизм (макроцефалия, выдающийся лоб, расщелина губ и неба, гипертелоризм, глазные аномалии), раздвоенные ребра, кисты костей, одонтогенные кисты, кифосколиоз, короткие пальцы, гиперкератоз на ладони и подошве, интракраниальные эктопические кальцификации, фиброма сердца и/или яичников. Примерно в 5% случаев данного синдрома обнаруживается медуллобластома. Медуллобластома, ассоциирующаяся с синдромом Gorlin, зачастую обнаруживается в возрасте 2-3 лет, в отличие от спорадической медуллобластомы, которая диагностируется в возрасте 6-10 лет. Медуллобластома, являющаяся частью онкологического спектра синдрома Gorlin, имеет более благоприятный прогноз, нежели спорадический вариант. Десмопластический фенотип медуллобластомы, имеющий благоприятный прогноз, сильно ассоциируется с синдромом Gorlin.

Для синдрома Gorlin очень характерны множественные кожные дефекты в виде вдавлений (ямочек – *palmar/plantar pits*) на ладонной и подошвенной поверхности (см. глава 43), которые проявляются в 30-65% случаев в возрасте 10 лет, в 80% случаев – в возрасте 15 лет, в более чем 85% случаев – в возрасте старше 20 лет. Указанные кожные дефекты имеют диаметр размером 2-3 мм, глубину 1-3 мм и смотрятся розовыми или красными у светлокожих, черными у африканцев. Нередко упомянутые кожные дефекты абсцедируют и образуют мелкие гнойники. Умственная отсталость наблюдается у 5% больных данным синдромом. Следует отметить, что при подозрении на синдром Gorlin одним из информативных исследований является осмотр стоматолога на предмет обнаружения одонтогенных кист. У больных синдромом Gorlin также выше риск развития саркомы мягких тканей (см.: глава 37).

Наследственный множественный инфундибулокистозный БКР представляет собой наследственный дерматоз (тип наследования – аутосомно-доминантный), который характеризуется множественным БКР кожи и медуллобласто-



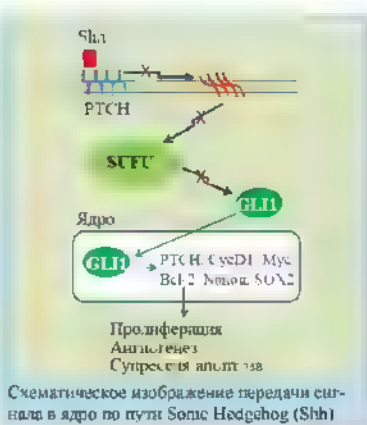
Множественные очаги БКР (А) у 38-летней больной синдромом Gorlin. У больной также одонтогенные кисты верхней челюсти (стрелки), кальцификация носового хряща (синяя стрелка) и кисты мозжечка (красная стрелка). Доступно по лицензии СС BY 3.0: Kesareddy M. et al. *Cutis*, 2019; 1 (8): e5383

мой. Данное расстройство является новым синдромом, характеризующимся наследственными множественными очагами БКР кожи. Причиной данного расстройства считаются мутации в гене *SUFU* (10q24.32), который является отрицательным регулятором Shh-сигнального пути (см. выше). В отличие от синдрома *Garlin*, данному расстройству не характерны кожные дефекты в виде вдавлений (ямочек) на ладонной и подошвенной поверхностях (*palmar-plantar pits*), одонтогенные кисты (см. выше) и другие проявления синдрома *невусообразного базальноклеточного рака*.

При наследственном множественном инфундибулостозном БКР наблюдаются множественные симметричные узелки (четко очерченные базалоидные новообразования) жемчужного цвета на лице. Узелки особенно густо появляются на назолабиальных складках. Базалиомы часто появляются и в гениталиях. Иногда поражаются волосистая часть головы, шея, грудь, спина и конечности. Упомянутые кожные поражения имеют вялое клиническое течение и долго не изменяют свой размер или очень медленно увеличиваются в размерах.

Пигментная ксеродерма представляет собой наследственное заболевание (тип наследования аутосомно-рецессивный), характеризующееся характерной сухостью (буквальный перевод названия заболевания – *пигментная сухая кожа*), фоточувствительностью кожи и преждевременным старением клеток эпидермиса. Вследствие этих расстройств в коже появляются патологические изменения по стадиям: воспаление, неоднородная (пестрая) гиперпигментация, атрофия, гиперкератоз и злокачественная опухоль (рак кожи, меланома кожи). В возникновении заболевания основную роль играет наследственный дефект в системе репарации ДНК (дефицит или отсутствие ферментов УФ-эндонуклеазы) в клетках кожи. Данная система ответственна за репарацию и репродукцию ДНК, пораженной воздействием УФ-излучения. Несмотря на то, что существуют 8 генов – *XPA* (*XPA*, 9q22.33), *ERCC3* (*XPB*, 2q14.3), *RAD4* (*XPC*, 3p25.1), *ERCC2* (*XPB*, 19q13.32), *DDB2* (*XPE*, 11p11.2), *ERCC4* (*XPF*, 16p13.12), *FRCC5* (*XPG*, 13q33.1) и *POLD1* (*XPE*, 6p21.1), наследственные мутации в которых вызывают пигментную ксеродерму, половина случаев указанной болезни связана с мутациями в двух генах – в генах *XPA* и *XPC*. Распространенность данного расстройства в США составляет 1:250 000, в Японии – 1:20 000–40 000.

Рак кожи при пигментной ксеродерме чаще всего развивается в результате воздействия лучей, имеющих длину волн 280–310 нм, которым соответствует диапазон В УФ-излучения (UVB). Как упомянуто выше, у больных пигментной ксеродермой клетки кожи не в состоянии восстанавливать поврежденные УФ-излучением ДНК. Данное состояние, в свою очередь, сопровождается преждевременным старением и гибелью клеток эпидермиса или способствует



Схематическое изображение передачи сигнала в ядро по пути Sonic Hedgehog (Shh)



10-летняя девочка с пигментной ксеродермой (XPC). У больной ультрапролиферативное образование на латеральной части правого нижнего века. Патогистологическое исследование удаленного новообразования обнаружило высокодифференцированный ПКР. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Society UK, Samayam A. *Our Dermatol Online*, 2018, 9 (2): 160–163

канцерогенезу. Лица с пигментной ксеродермой имеют сильную чувствительность кожи и глаз к солнечному свету. У многих больных пигментной ксеродермой развивается актинический кератоз и злокачественные опухоли кожи в первом десятилетии жизни несмотря на то, что они избегают УФ-излучения (этих детей называют «детьми ночи»). Без соответствующей протекции примерно у половины детей в возрасте 10 лет развивается рак кожи (чаще всего БКР), в основном на открытых участках. Больные пигментной ксеродермой имеют в 1000 раз выше риск развития рака кожи (в 10 000 раз больше у лиц моложе 20 лет), и рак кожи у них развивается на 50-60 лет раньше по сравнению с общим населением. Нередко наблюдается множественный рак кожи. Как упомянуто выше, ПКР, БКР и меланома кожи у соответствующих лиц наблюдаются в раннем детстве.

При пигментной ксеродерме также характерны глазные патологии – кератит, ирит, помутнение роговицы и хориоидальная меланома. Нередко наблюдаются неврологические расстройства – припадки, ментальные и речевые нарушения. Курящие больные пигментной ксеродермой имеют более высокий риск развития рака легкого по отношению к курящему общему населению. Примерно 30% больных пигментной ксеродермой страдают также прогрессирующими неврологическими расстройствами (вторая после злокачественных опухолей причина смерти больных), которые приводят к потере слуха, нарушению координации и движения, трудности глотания, умственной отсталости и др. Больные пигментной ксеродермой моложе 20 лет имеют в 50 раз выше риск развития злокачественных опухолей ЦНС: медуллобластомы, глиобластомы, астроцитомы и шванномы.

Окулокутанеальный альбинизм – это группа наследующихся по аутосомно-рецессивному типу (в отличие от окулярного альбинизма, который наследуется Х-сцеплением) расстройств, которые характеризуются либо нарушением в биосинтезе пигмента меланина, либо дефектом в биогенезе меланосомы и его функции, либо же дисрегуляцией транспорта и локализации существенно важных ферментов, участвующих в синтезе пигмента меланина в специализированных клетках меланоцитах. Вследствие всего этого происходит дефицит или полное отсутствие пигментов меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаз. Существуют 7 типов окулокутанеального альбинизма (OCA 1-7), ассоциированного с мутациями в соответственных генах: *TYR* (OCA1, 11q14.3), *OCA2* (15q12-q13.1), *TYRP1* (OCA3, 9p23), *SLC45A2* (OCA4, 5p13.2), *OCA5* (4q24), *SLC24A5* (OCA6, 15q21.1), *LRMDA* (OCA7, 10q22.2-q22.3), благодаря чему количество пигментов меланина различно в вышеуказанных клетках. Протеины, кодируемые упомянутыми генами, участвуют в разных этапах биосинтеза меланина в меланоцитах. Следует отметить, что последние 3 ти-

Khan S.G. et al. (2009) сообщает о двух больных пигментной ксеродермой в возрасте 13 лет (мужчина) и 27 лет (женщина). Первый больной к 13 годам развил 36 очагов гистологически подтвержденного БКР кожи, вторая больная к возрасту 27 лет – 7 очагов БКР, 62 очага ПКР и 13 очагов меланомы кожи. У обоих больных первые очаги рака кожи появились с возраста 3 лет. У обоих больных была выявлена наследственная мутация в гене *XPC*.

Тяжелая форма пигментной ксеродермы называется синдромом *De Sanctis-Cacchiale*, который включает в себя еще и микроцефалию, ментальный недостаток, dwarfизм и задержку в развитии половых органов. Синдром *Cockayne тип IV*, который называют также синдромом пигментной ксеродермы *Cockayne*, очень редкий синдром, характеризующийся особенностями обоих синдромов, в том числе более высоким риском развития ПКР кожи. Таким образом, при синдроме *Cockayne тип IV*, наряду с манифестацией пигментной ксеродермы, также наблюдаются характерные для данного синдрома признаки (короткий рост, более аномальная фоточувствительность, прогерия).



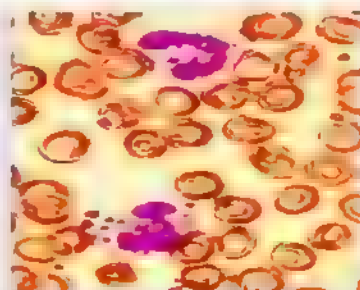
БКР супраорбитальной области и ПКР периорбитальной области лица у 23-летнего альбиноса в Танзании. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Kiprono S.K. et al. *BMC Cancer*, 2014, 14, 157-160.

па окулокутанеального альбинизма встречаются очень редко. Самый распространенный тип окулокутанеального альбинизма — это OCA1 (50%), который сопровождается OCA2 (30%) по показателям заболеваемости. Распространенность окулокутанеального альбинизма составляет 1 случай на 20 000 населения по всему миру (в Зимбабве 1 1 000, в Танзании 1 2.500).

Таким образом, в зависимости от типов OCA, некоторые альбиносы могут приобретать пигменты меланина в течение жизни. Важно отметить, что число и распределение меланоцитов у альбиносов в норме. Наряду с другими нарушениями (нистагм, фотофобия, фовеальная гипоплазия и др.) окулокутанеальный альбинизм способствует развитию ПКР кожи, в основном в областях, подвергающихся солнечному излучению (голова и шея), по понятным механизмам, описанным выше. Следует отметить, что обнаружение ПКР кожи в раннем возрасте является одним из отличительных признаков окулокутанеального альбинизма. ПКР кожи встречается чаще всего у «черных альбиносов» (у альбиносов африканского происхождения), и у этих лиц он характеризуется более агрессивным клиническим течением. Примечательно, что у «черных альбиносов» ПКР кожи в области головы и шеи встречается чаще, чем БКР кожи, а меланома кожи в указанной области встречается совсем редко. У австралийских и африканских альбиносов рак кожи в 1000 раз чаще встречается по сравнению с общим населением.

Синдром *Chediak-Higashi* представляет собой редкое (в литературе описано около 500 случаев) наследственное расстройство (тип наследования — аутосомно-рецессивное), которое характеризуется мультиорганными поражениями различного характера. Причиной данного синдрома являются наследственные мутации в гене *LYST* (1q42.3). Упомянутый ген кодирует белок, называемый регулятором лизосомального транспорта. Считается, что указанный белок участвует в транспорте материала для структуры лизосома и других клеточных структур. Мутации в гене *LYST/CHS1* приводят к нарушению (потере) нормальной функции регулятора лизосомального транспорта, в результате чего нарушается структура, размеры и функции лизосомов, которые функционируют как клеточный центр рециклинга и периодически перерабатывают «изношенные» клеточные компоненты. Таким образом, при наследственных мутациях в гене *LYST/CHS1* во всех клетках тела лизосомы имеют аномальные размеры и мешают нормальным клеточным функциям. Нарушение функции иммунных клеток приводит к иммунному нарушению и иммунной недостаточности в отношении инфекций. Таким образом, иммунная недостаточность не может защищать организм от микроорганизмов, что приводит к развитию серьезных инфекционных заболеваний. Состояние, называемое *ускоренной фазой* (также

По данным, все африканские альбиносы старше 20 лет сталкиваются с активнической премалигнантной патологией кожи или раком кожи. Рак кожи у африканских альбиносов наблюдается на 10 лет раньше, чем у общего населения. Пик заболеваемости злокачественными раками кожи наблюдается в четвертом десятилетии жизни. В целом, рак кожи у африканских альбиносов в более чем 90% случаев обнаруживается до 40 лет. Из-за несвоевременной доступности в медицинским учреждениям рак кожи у африканских альбиносов характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, благодаря чему альбиносы в Танзании, Нигерии, Зимбабве редко живут свыше 40 лет.



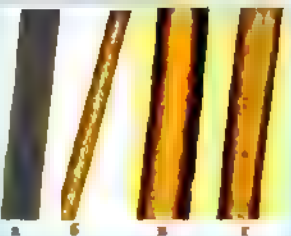
Патогномоничные гигантские цитоплазматические гранулы в лейкоцитах периферической крови у 23-летнего больного с синдромом Chediak-Higashi. Двое сестер больного (20 лет и 17 лет) тоже больны данным синдромом и имеют характерные симптомы этого расстройства. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Tanabe F et al. *Case Rep Med* 2010; Article ID 464671

называется *гемофагоцитозным лимфогистиоцитозом*), является самым серьезным осложнением синдрома (считается, что данное осложнение провоцируется вирусами), что происходит в 85% случаев и характеризуется неконтролируемым делением лимфоидных клеток. При ускоренной фазе многие органы инфильтрируются лейкоцитами, что приводит к мультиорганной недостаточности и фатальному исходу.

Подобные процессы (происходящие в лизосомах), происходят и в меланосомах, что приводит к скоплению и застреванию меланина в меланосомах, в результате чего меланин не может доставляться в соответствующие клетки кожи, кожных придатков и глаз. Поэтому возникает окулокутанеальный альбинизм. Лизосомы аномальных размеров в нервных клетках приводят к развитию многих неврологических проблем.

Таким образом, синдрому Chediak-Higashi характерно иммунное нарушение, гипопигментация кожи, волос и глаз (окулокутанеальный альбинизм), фотофобия, неврологические нарушения (периферическая невропатия, атаксия, нистагм, болезнь Parkinson).

Синдром Hermansky-Pudlak представляет собой своеобразную подгруппу окулокутанеального альбинизма, которая характеризуется триадой симптомов – альбинизмом, нарушением агрегации тромбоцитов и отложением цероидных веществ во многих органах – в легких и в органах желудочно-кишечной системы. Синдром передается по ауто-сомно-рецессивному типу, но возможна передача и по псевдоминантному типу, как, например, в семьях из Пуэрто-Рико, где распространенность заболевания наивысшая (1:1.800-2.000). Считается, что как минимум 9 генов: *HPS1* (10q24.2), *HPS2/APS3B1* (5q14.1), *HPS3* (3q24), *HPS4* (22q12.1), *HPS5* (11p15.1), *HPS6* (10q24.32), *HPS7/DTNBP1* (6p22.3), *HPS8/BLOC1S3* (19q13.32), *HPS9/BLOC1S6* (15q21.1) ассоциируются с синдромом Hermansky-Pudlak. Указанные гены кодируют протеины, которые используются для формирования четырех разных протеиновых комплексов. Протеиновые комплексы играют роль в формировании и передвижении групп клеточных структур, так называемых лизосома-связанных органелл. Лизосома-связанные органеллы существуют в некоторых типах клеток – в меланоцитах, в тромбоцитах и в клетках легких. Мутации в вышеуказанных генах сопровождаются нарушением структуры и функции лизосома-связанных органелл, что приводит к нарушению продукции меланоцитами меланина и свертывания крови благодаря дисфункции тромбоцитов, а также к легочному фиброзу. Причину синдрома Hermansky-Pudlak в 75% случаев составляют мутации в гене *HPS1* (10q24.2), в 20-25% случаев – *HPS3* (3q24). В редких случаях другие гены ответственны в развитии данного расстройства или ответственные гены не идентифицируются. Мута-



Стержень волоса под микроскопом ($\times 200$): а – у нормального человека, б, в, с – у брата и двух сестер с синдромом Chediak-Higashi. Стержни волоса больных синдромом Chediak-Higashi демонстрируют атипичный гранулярный характер пигментации. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Tanabe F et al. Case Rep Med, 2010; Article ID 464671.



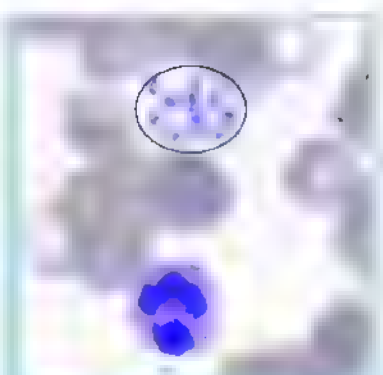
23-летний парень из Турции с синдромом Hermansky-Pudlak, который имеет фенотип окулокутанеального альбинизма. Больной в разные годы перенес три разных операций, при которых трудно было остановить кровотечение. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Berber I et al. Case Rep Hematol, 2014, Art. e ID 249195.

ции в гене *HPS3* в основном наблюдаются в соответствующих случаях в семьях из Пуэрто-Рико.

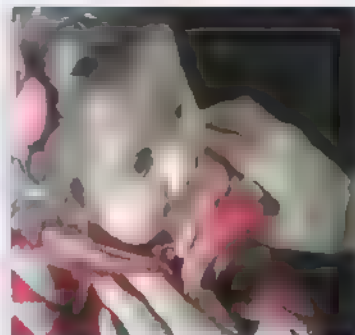
Все симптомы окулокутанеального альбинизма (см выше) наблюдаются и при синдроме Hermansky-Pudlak. Наряду с перечисленными признаками окулокутанеального альбинизма для больных синдромом Hermansky-Pudlak характерно нарушение процесса свертывания крови, что часто приводит к кровоизлияниям от небольших травм и дыхательным проблемам в результате фиброза легких. Иногда развивается гранулематозный колит и почечная недостаточность. Следует отметить, что спектр симптомокомплекса и тяжесть клинического течения зависят от типа синдрома Hermansky-Pudlak, который обуславливаются вышеупомянутыми мутированными генами. Согласно тому, что существует 9 генов, которые ассоциируются с данным синдромом, выделяется и 9 типов синдрома Hermansky-Pudlak. Самым тяжелым клиническим течением характеризуются типы 1 и 4, умеренным – типы 3, 5, 6. Больные синдромом Hermansky-Pudlak имеют более высокий риск развития рака кожи (примерно у 15% больных).

Синдром *Griscelli* представляет собой редкое (в литературе описано около 150 случаев, в основном среди населения Турции и Средиземного моря) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), которое характеризуется необыкновенно светлой кожей (гипопигментацией кожи) и серебристо-серыми волосами. Выделяют три типа данного расстройства, ассоциирующиеся с мутациями в разных генах и характеризующиеся своеобразной клинической манифестацией. Синдром *Griscelli* тип 1 (болезнь *Elejalde*) развивается в результате наследственных мутаций в гене *MYO5A* (15q21.2), *Griscelli* тип 2 *RAB27A* (15q21.3), *Griscelli* тип 3 – *MLPH* (2q37.3). Упомянутые гены кодируют белки миозин Va, белок *RAB27A*, меланофилин, соответственно. Эти белки действуют вместе, чтобы перемещать меланосомы, которые производят пигмент меланин, из центра меланоцитов к их полюсу. Без перемещения к полюсу меланосомы не могут передавать пигмент в окружающие кератиноциты, что приводит к гипопигментации кожи. Миозин Va также участвует в важнейших функциях нервных клеток, меланофилин – в клетках иммунной системы.

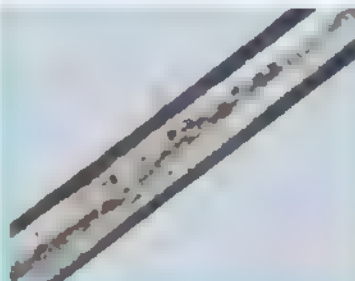
Синдром *Griscelli* тип 1 характеризуется задержкой развития, умственной отсталостью, припадками, гипотонией мышц, аномалиями глаз и нарушением зрения наряду с гипопигментацией. Больные синдромом *Griscelli* тип 2 вместе с гипопигментацией кожи имеют также иммунные нарушения, которые характеризуются периодическими инфекциями. Соответствующие больные также развивают иммунное состояние, называемое гемофагоцитарным лимфопролифератом, при котором иммунная система производит слишком много активных иммунных клеток. Т-лим-



Обильные скопления тромбоцитов у преддущего больного



Серебристо-светлые волосы и брови у годовалой девочки с синдромом *Griscelli* тип 2, которая также страдает от гипопигментации. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Mansoun Njead S.E et al Iran J Child Neurol, 2014, 8 (4) 72-75



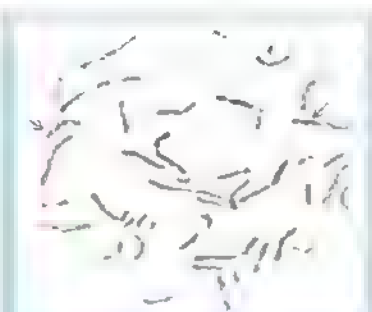
При световой микроскопии в волосах преддущей больной наблюдаются неравномерные массы пигмента

фоцитов и макрофагов (гистиоцитов). Гиперактивность данных клеток может поражать жизненно важные органы и ткани по всему организму и приводить к развитию жизненно опасных осложнений. Неврологические расстройства, характерные для больных синдромом Griscelli тип 1, не наблюдаются при синдроме Griscelli тип 2. Синдром Griscelli тип 3 характеризуется только вышеупомянутыми нарушениями пигментации (гипомеланозом) кожи и волос, неврологические и иммунные нарушения не характерны для данного типа расстройства.

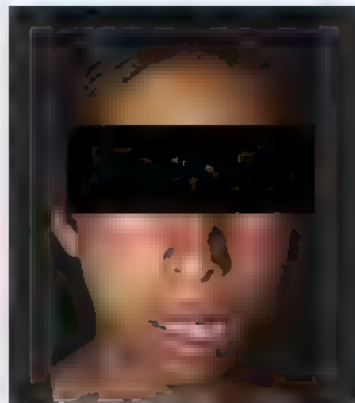
Следует отметить, что гипопигментация кожи повышает риск развития ПКР кожи у больных с синдромом Griscelli так же, как при окулокутанеальном альбинизме.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детском и подростковом возрасте и предрасположенностью к развитию разных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ*. Больше 60 разных мутаций обнаружены в гене *BLM* (другое название – *RecQL3*) при синдроме Bloom (см. глава 38). При мутациях в гене *BLM* теряется функция BLM-протеинов, в результате чего частота случаев обмена между хроматидами повышается примерно в 10 раз по отношению к среднему числу обменов в нормальных клетках. Большое число обменов между хроматидами приводит к разрыву генетического материала, что нарушает нормальную активность клеток и ведет к патологическим процессам. Без нормальной активности BLM-протеинов клетки не способны восстанавливать повреждения, вызываемые ультрафиолетовой радиацией, что способствует повышению чувствительности к солнечному излучению. Кроме того, неконтролируемое деление клеток приводит к развитию разных злокачественных опухолей, характерных для синдрома Bloom.

Страдающие синдромом Bloom люди очень чувствительны к солнечному излучению и типично развивают «бабочкообразное пятно», состоящее из покрасневшей кожи носа и щек. Кожные высыпания могут наблюдаться и на других участках кожи, подвергнувшихся солнечному излучению – на тыльной стороне руки и предплечья. Часто наблюдается пучок расширенных мелких кровеносных сосудов на сыпи (телеангиэктазия). Следует отметить, что фоточувствительность характеризуется повышением чувствительности к ультрафиолетовому излучению длиной волн 313 нм, что соответствует фракции В диапазона (UVB) более близкой к А диапазону (UVA). Клеточная чувствительность к солнечному излучению проявляется в виде фото-



Хромосомный набор в лимфоцитах у 10-летней больной синдромом Bloom. Наблюдается частый сестринский хроматидный обмен. В возрасте 3 лет у больной была обнаружена унилатеральная опухоль Wilms (см. глава 44). Доступно по лицензии CC BY 2.0. Moreira M B et al. *J Med Case Reports*, 2013, 7: 284-288.



Больная синдромом Bloom с характерными для данного синдрома стрессом лица и бабочкообразной эритемой. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Teresa B G et al. *BioMed Res Int*, 2017, Article ID 8193892.

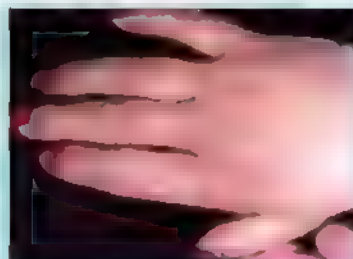
токсичности, что отличается от фотоканцерогенности, которая характерна для пигментной кератодермы. Следует отметить, что фоточувствительность и эритема улучшаются с возрастом. Благодаря фоточувствительности и вышеупомянутым генетическим мутациям у больных синдромом Bloom выше риск развития рака кожи. У 16-17% больных данным синдромом развивается рак кожи в возрасте, в среднем, 32-х лет, и данные опухоли наблюдаются в основном солитарно. БКР кожи развивается чаще по отношению к ПКР кожи при синдроме Bloom. Рак кожи при упомянутом синдроме развивается на открытых участках кожного покрова, что соответствует данной карциноме при спорадических случаях.

Больные редко живут до старшего возраста (дети чаще умирают до 7 лет), и средняя ожидаемая продолжительность их жизни составляет 27 лет. Нарушение пигментации кожи (гипопигментация) повышает риск развития рака кожи у соответствующих больных, достигших старшего возраста.

Синдром Rothmund-Thomson (врожденная пойкилодермия) представляет собой редкий (в литературе до сих пор описано около 300 случаев) наследственный синдром (тип наследования – аутосомно-рецессивный), характеризующийся широким диапазоном патологий. У женщин наблюдается слегка чаще по отношению к мужчинам (1.5:1). Генетические дефекты и биохимические расстройства при синдроме Rothmund-Thomson до конца не выяснены, но у 2/3 соответствующих лиц обнаруживаются мутации (известно около 40 мутаций) в гене *RECQL4* (8q24.3). Указанный ген является геном хеликазы, мутации в котором сопровождаются снижением репликационной и репарационной ДНК, что приводит к повышению фоточувствительности (в 30% случаев), развитию характерных изменений в коже и разного рода патологий у больных синдромом Rothmund-Thomson. В некоторых случаях этого синдрома наблюдаются хромосомные патологии, особенно в 7-й и 8-й хромосомах. Исходя из высокой частоты злокачественных новообразований при синдроме Rothmund-Thomson, предполагается также наличие хромосомной нестабильности.

Кожные поражения при синдроме Rothmund-Thomson возникают в первые 3-6 месяцев жизни (в 90% случаев) и проявляются диффузной эритемой (иногда отеком и везикуляцией) на щеке. В дальнейшем кожные высыпания могут распространяться на шею, туловище, ягодицы, конечности, вызывая пестрые изменения на пораженных участках, которые характеризуются гипо- и гиперпигментацией, атрофией и телеангиэктазией (см. главу 38). Совокупность этих изменений называется *пойкилодермией*, которая напоминает проявления хронического радиационного дерматита и персистирует в течение всей жизни больных. Прогрессирование упомянутых поражений продолжается на протяжении 3-5 лет. На втором десятилетии жизни у больных развива-

При синдроме Bloom высок риск для развития и других злокачественных новообразований (примерно в 300 раз выше) по отношению к общему населению. У 25% лиц (у 45% зарегистрированных больных) с данным синдромом развиваются разные злокачественные заболевания. Чаще всего обнаруживаются оральная и эзофагеальная плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома толстого кишечника, саркома костей, лимфомы. При синдроме Bloom также часто наблюдается опухоль Wilms. Следует отметить, что эпителиальные опухоли наблюдаются в более чем 2 раза чаще по отношению к лимфоидным неоплазиям. Лейкемии и лимфомы являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у больных синдромом Bloom. К счастью, злокачественные опухоли при синдроме Bloom очень чувствительны к радиотерапии и химиотерапии.



Активный каратоз кожи у 21-летней женщины с синдромом Rothmund-Thomson. С разрешения Popad & S. et al. *Acta Dermatoven APA* 2006; 15: 90-93

Необходимо отметить, что различают синдром Rothmund-Thomson 1 типа (RTS1) и 2 типа (RTS2). RTS1 характеризуется пойкилодермией, эктодермальной дисплазией и ювенильным катарактом. RTS2 отличается пойкилодермией, врожденными костными дефектами (указанными в тексте), повышенным риском остеосаркомы в детстве и ПКР кожи в более позднем возрасте. Следует отметить, что мутации в гене *RECQL4* характерны для RTS2.

ются кератотические и бородавчатые высыпания на кистях, предплечьях, голенях и стопах. С возрастом фоточувствительность уменьшается, но сформировавшиеся в детстве высыпания персистируют. Для синдрома Rothmund-Thomson также характерны ювенильная катаракта (примерно в 50% случаев), дистрофия ногтей и волос (поредение или отсутствие волос бровей, ресниц, а также волос на голове, на лобке, в подмышечных впадинах), нарушение физического развития, низкий рост, костные уродства (костные мальформации, слияние костей, остеопороз у половины больных), гипоплазия зубов с высокой частотой кариеса, эндокринные расстройства, гипогонадизм и сексуальные расстройства (в 25% случаев), разные самовосстанавливающиеся гастроинтестинальные проблемы (рвота, диарея) в раннем детстве и т.д. Синдрому Rothmund-Thomson также характерно развитие остеосаркомы (в 30% случаев), лейкемии и множественных очагов болезни Bowen и рака кожи (в 5% случаев), возникающих на фоне очагов гиперкератоза и атрофии. Продолжительность жизни больных упомянутым синдромом без особенностей, если не произойдет смерть от злокачественных процессов.

Синдром *Werner (progeria)* появляется в результате мутаций в гене *RECQL2* (8p12), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется преждевременным старением (см. главы 3, 34, 37 и 38). Упомянутый ген еще называется геном *WRN*. Ген *WRN* кодирует протеин Werner, который играет очень важную роль в репарации поврежденной ДНК. Протеин Werner действует как другие хеликазы. Считается, что ДНК сначала раскручивается протеином Werner, который удаляет анормальные структуры от ДНК, генерирующиеся случайно. Таким образом, протеин Werner участвует в сохранении структуры и целостности ДНК человека. Заболеваемость данным синдромом различна в разных регионах и у разных этнических групп. В США показатель заболеваемости данным расстройством составляет 1:200 000, в Японии 1:20 000-40 000.

Дети с синдромом Werner развиваются нормально до подросткового возраста. Соответствующие подростки не демонстрируют рыкок в росте, поэтому отличаются среди сверстников коротким ростом. В возрасте 20 лет волосы соответствующих больных седеют и становятся редкими, голос становится хриплым. Больные могут иметь «птичье лицо», тонкие конечности и толстое туловище из-за нарушения распределения жира. Для больных синдромом Werner также характерны катаракта глаз в молодом возрасте, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, нарушение фертильности, остеопороз и изъязвление кожи. Продолжительность жизни больных синдромом Werner составляет в среднем 50 лет.



Олигодонтия, эдематозная десна, гиперплазированные сосочки и кариес зубов у 11-летней больной синдромом Rothmund-Thomson. Диагноз данного расстройства был поставлен в возрасте 2 лет на основании клинических проявлений. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Sanger E.M. et al. *Case Rep Dentistry*. 2013, Article ID 935716.

Синдром Werner представляет собой редкое наследственное заболевание, в литературе описано около 1300 случаев. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Японии, и большинство (70%) в семьях единокровных браков.



20-летняя больная синдромом Werner. У больной характерное «птичье лицо» и двусторонняя катаракта. Всего 3 года испытывала менструацию после менархе, но спустя 3 года она прервалась. Абдоминальная ультрасонография обнаружила генитальную гипоплазию. У женщины седые волосы. Один из двух ее братьев тоже страдает от данного синдрома. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Sent M. et al. *Case Rep Med*, 2009 Article ID 138312.

У людей с синдромом Wernier высокий риск развития разных опухолей, в том числе рак кожи. Нередко наблюдаются множественные и редкие опухоли.

Анемия Fanconi представляет собой редкое (1:300 000 новорожденных) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный, редко X-сцепленный рецессивный), которое характеризуется широким диапазоном патологий: ослаблением функции костного мозга в 90% случаев (в виде прогрессивной апластической анемии, лейкопении, тромбоцитопении), разного рода физическими патологиями (в >50% случаев) (задержкой роста, радиальной аплазией, нарушением пигментации – гипо- и гиперпигментацией на открытых участках кожи, микрофтальмией, мальформацией ушей, мальформацией почек, сердечным дефектом) и предрасположенностью (в 10-30% случаев) к развитию злокачественных заболеваний (острой миелоидной лейкемии и солидных злокачественных новообразований). Сольные злокачественные опухоли при анемии Fanconi охватывают опухоли мозга, карциномы головы и шеи, рак кожи, карциномы желудочно-кишечной системы и генитального тракта. На клеточном уровне анемия Fanconi принимается как *синдром хромосомной неустойчивости (хрупкости)*. В развитии анемии Fanconi играют роль мутации, как минимум, в 18 генах (см.: глава 5). Примерно в 90% случаев причиной анемии Fanconi являются мутации в одном из 3 генов – *FANCA* (16q24.3), *FANCC* (9q22.32) и *FANCG* (9p13.3).

Признаки апластической анемии проявляются в возрасте 5-10 лет. Симптом «пятно от кофе с молоком» (*café-au-lait spot*) характерен для молодых больных. Риск развития БКР и ПКР кожи велик у взрослых лиц с анемией Fanconi.

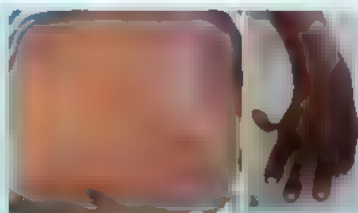
Синдром Nijmegen представляет собой аутосомно-доминантный генетический дерматоз, который характеризуется кератодермией ладони и подошвы (пальмоплантарной кератодермией), гипопластическими ногтями и склероатрофией нижних конечностей. Данный синдром развивается в результате гетерозиготной мутации в гене *SMARCA1* (4q22.3).

У 15% больных синдромом Nijmegen на склероатрофических участках кожи развивается ПКР кожи. ПКР кожи при данном синдроме обнаруживается в третьем или четвертом десятилетии жизни и характеризуется агрессивным клиническим течением.

Врожденный дискератоз (синдром Zinsser-Engman-Cole) представляет собой генетическое расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный, в зависимости от мутированного гена, лежащего в основе развития синдрома), проявляющееся мукокутанеальной манифестацией, недостаточностью костного мозга и/или фиброзом легких или



Разные типичные варианты хромосомной aberrации, вызванной митомидином C при анализе хромосомного разрыва для диагностики анемии Fanconi. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Oostra A B et al *Ametia* 2012, Article ID 238731



Пятно «кофе с молоком» (А) и мальформация большого пальца (палец прикреплен «никуда» к руке) левой руки (Б) у 0-летнего африканского мальчика с анемией Fanconi. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ali Rage A M et al *Case Rep Jpn Med*, 2015, 4: 271-275



Нарушение пигментации (решетчатая пигментация) ладони у при врожденном дискератозе (при синдроме Zinsser-Engman-Cole). Доступно по лицензии CC BY 3.0: Shivaswamy K.N. et al *JMED Research*, 2014. Article ID 757802

печени. Причиной врожденного дискератоза являются наследственные мутации в генах *TERT* (5p15.33), *TERC* (3q26.2), *DKC1* (Xq28) или *TINF2* (14q12). Гены *TERT* и *TERC* кодируют соответственно hTERT и hTR, являющиеся компонентами теломеразы, которая сохраняет структуру (TTAGGG) теломеров. Гены *DKC1* и *TINF2* кодируют соответственно дискерин и шелтеринотный комплекс, которые сохраняют структуру теломеров и защищают их от механизмов репарации ДНК. Распространенность данного расстройства составляет примерно 1 случай на 1 000 000 населения и в 3 раза чаще наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами.

Синдрому характерна мукокутанеальная триада: дистрофия ногтей, расстройство пигментации кожи (решетчатая пигментация) и оральная лейкоплакия (см. глава 5). При врожденном дискератозе нередко наблюдаются и окулярные, дентальные, неврологические, гастроинтестинальные и скелетные расстройства. Важно отметить, что врожденный дискератоз характеризуется преждевременным старением (как при синдроме Werner) и считается прогероидным заболеванием.

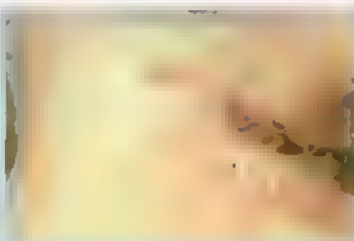
У больных врожденным дискератозом также высокий риск развития ПКР кожи (примерно у 15% больных). ПКР кожи у соответствующих больных наблюдается обычно в молодом возрасте (средний возраст – 21 год). Следует отметить, что в 10% случаев врожденного дискератоза развиваются солидные злокачественные новообразования, половине из которых составляют опухоли головы и шеи.

Синдром Muir-Torre представляет собой редкий (в литературе до сих пор описано около 200 случаев) наследственный синдром (тип наследования – аутосомно-доминантный), при котором характерно сочетание множественных кожных новообразований (эпителиома сальных желез, рак сальных желез, БКР с дифференциацией сальных желез, ПКР, кератоакантома) вместе с висцеральными злокачественными опухолями из спектра синдрома Lynch (карциномой тонкого и толстого кишечника, генитоуринарных органов). Синдром Muir-Torre считается подтипом наследственной неполипозной колоректальной карциномы – синдрома Lynch II (см.: глава 17). Это состояние связано с наследственным дефектом в одном из генов *MMR*, который приводит к микросателлитной нестабильности 2 основных генов *MMR* – *MLH1* (3p22.2) и *MSH2* (2p21-p16.3) вовлекают в данное расстройство (нарушение структуры соответствующих протеинов характерно и для синдрома Lynch). Приблизительно 70% случаев опухолей, связанных с синдромом Muir-Torre, ассоциируются с микросателлитной нестабильностью. При синдроме Muir-Torre структура двух других MMR-протеинов – *MSH6* и *PMS2* – иногда тоже нарушается. Средний возраст больных с синдромом Muir-



Птеригий и дистрофия ногтей у больного врожденным кератозом. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Shivaswamy K.N. et al. *JMED Research*, 2014, Article ID 757802

Тяжелая форма врожденного дискератоза называется *синдромом Revesz*, причиной которого считаются мутации в гене *TINF2*. Наряду с клинической манифестацией синдрома Zussner-Engelmal-Cole, для синдрома Revesz характерны также церебральная кальцификация, гипоплазия мозжечка и, следовательно, атаксия.



Карцинома сальных желез у внутреннего угла века у 56-летнего больного синдромом Muir-Torre. У больного карцинома илеоцекального угла и рак мочевого пузыря в анамнезе. У 5-и из 10-и братьев и сестер развилась карцинома: рак ободочной кишки (сестра), рак почки (брат), 2 очага рака ободочной кишки (второй брат) и 2 очага рака ободочной кишки и рак кожи (третий брат), 2 очага рака ободочной кишки, карцинома мочевого пузыря и рак кожи (четвертый брат). У отца и брата отца рак ободочной кишки в анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Lynch M.C., Anderson B.E. *Dermatol Res Pract*, 2010, Article ID 173160

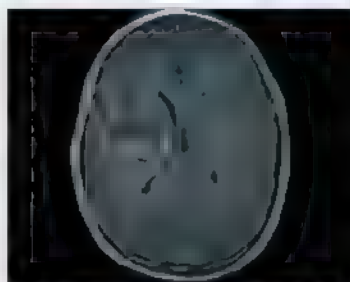
Тотте, когда проявляются клинические признаки, составляет 53 года.

Сочетание висцеральных кардином, характерных для синдрома Lynch (карциномы тонкого и толстого кишечника, генитоуринарных органов), с новообразованиями сальных желез является основным критерием синдрома Muir-Totter. Для подтверждения диагноза необходимо учитывать Амстердамские критерии. Следует отметить, что новообразование сальных желез ниже шеи решительно указывает на синдром Muir-Totter. Несмотря на то, что кожные признаки синдрома Muir-Totter обычно проявляются позже, чем висцеральные, иногда первые могут проявиться раньше.

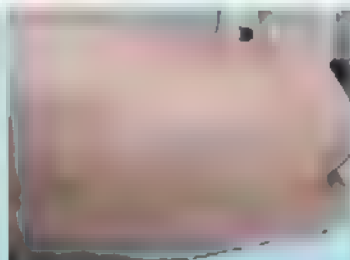
Синдром Turcot представляет собой редкое (в литературе описано более 150 случаев) наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-рецессивный), которое характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике, высоким риском развития рака толстого кишечника и опухолей мозга (см. главы 17, 34). Данное расстройство может сочетаться с манифестацией синдрома семейного аденоматозного полипоза или синдрома Lynch. Молекулярной основой синдрома Turcot являются или мутации в гене *APC* (5q22.2), или в одном из генов *MMR* – *MLH1* (3p22.2), *MSH2* (2p21-p16), *MSH6* (2p16.3), или *PMS2* (7p22.1). В зависимости от мутированного гена, лежащего в основе синдрома Turcot, аденоматозный полипоз толстого кишечника может сочетаться с медуллобластомой (при мутациях в гене *APC*) или глиобластомой (при мутациях в генах *MLH1* или *PMS2*). Наряду с раком толстого кишечника больные синдромом Turcot также имеют высокий риск развития других злокачественных опухолей – рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы. У больных синдромом Turcot часто наблюдается также БКР кожи. К кожной манифестации данного синдрома относятся также «пятна от кофе с молоком».

Болезнь Fergusson-Smith представляет собой редкое (до сих пор в литературе описано около 100 случаев) наследственное заболевание (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое характеризуется множественными самозаживляющимися плоскоклеточными эпителиомами, клинически и патологически очень схожими с кератоакантомами и ПКР кожи. Данная болезнь впервые описана в двух шотландских семьях дерматологом J. Fergusson-Smith. В настоящее время зафиксировано более 100 случаев с несколькими пострадавшими в больших семьях на западе Шотландии. При болезни Fergusson-Smith происходит быстрое развитие кератоакантомоподобных

Обнаружение микросателлитно-стабильных опухолей у больных синдромом Muir-Totter привело исследователей к выводу, что существует второй вариант данного синдрома, при котором могут вовлекаться другие гены или он может развиться благодаря гиперметилированию промоторов определенных генов.



И прашеребральная кистозная опухоль (гистологический вариант – плеоморфная астроцитомы) в правой теменной области у 12-летнего мальчика с синдромом Turcot. У больного синхронно был обнаружен гигантский аденоматозный полип сигмовидной кишки (см. глава 17). С разрешения: Ozatov S.S. et al. *N N Burdenko J Neurosurg*, 2013, 3: 46-49.

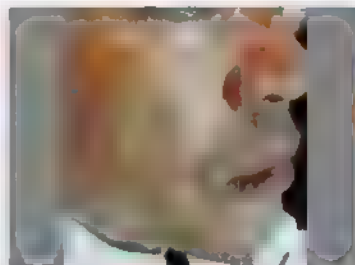
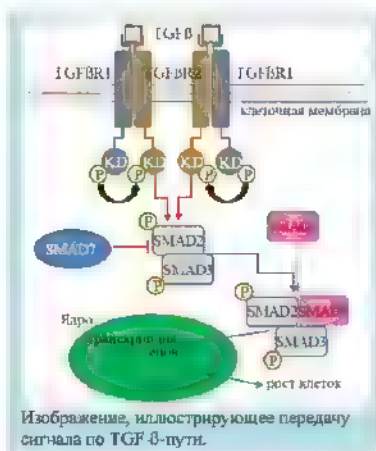


«Пятна от кофе с молоком» у 20-летнего больного синдромом Turcot. У больного обнаружены паратемпоральная глиобластома и 25 колоректальных аденоматозных полипов. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Dora V. et al. *Case Rep Oncol Med*, 2012, Article ID 356384.

узлов на лице и других открытых участках кожи (на носу, ушах, конечностях, в периоральной области). Предполагается, что за развитие заболевания ответственны мутации в гене *TGFBR1* (9q22.33), который кодирует трансмембранную серин/треонин-киназу, участвующую в передаче сигнала через TGF- β -пути. Так, у 90% представителей соответствующих семей данное расстройство ассоциируется с мутациями в гене *TGFBR1*. Следует отметить, что указанный ген подвергается мутации и при синдроме *Loeys-Dietz* (характеризуется аневризмой аорты у детей), но спектр мутаций различен при этих наследственных заболеваниях. Хотя возраст больных при обнаружении первого образования варьируется от 8 до 62 лет (в среднем 28 лет), чаще всего заболевание обнаруживается в подростковом или юношеском возрасте. Поражение начинается в виде темно-красных пятен, которые скоро становятся папулами и растут очень быстро в течение 2-4 недель. Пятна могут достигать 2-3 см в диаметре и оставаться устойчивыми в течение 2 месяцев, прежде чем подвергнутся инволюции. Кожные опухоли представлены множественными (от нескольких до ста в течение жизни) куполообразными узлами с центральным кератиновым кратером, которые в течение нескольких недель увеличиваются, изъязвляются и подвергаются спонтанной инволюции с образованием вдавленных рубчиков (изъеденных шрамов) неправильной формы. Все стадии этого процесса занимают в среднем 3 месяца. Несмотря на то, что клинически новообразования напоминают кератоакантому, патогистологическое исследование нередко обнаруживает высокодифференцированный ПКР кожи. То, что кожа ладоней и подошвы не повреждается, наводит на мысль о том, что упомянутые новообразования берут свое начало из клеток волосяных фолликулов.

Синдром *Birt-Hogg-Dubé* представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования ауто-сомно-доминантный), которое характеризуется папулезным высыпанием на скальпе, лице, шее и верхней части груди. Причиной данного синдрома являются наследственные мутации в гене *VHL* (1p11.2, известном еще как ген *FLCN*), который кодирует структуру фолликулина протеина, состоящего из 579 аминокислот. Данные папулезные высыпания гистологически представляют собой *фиброфолликулому*, *триходискому* гамартоматозные образования, развивающиеся из волосяных фолликулов и волосяных дисков, соответственно, и *акрохордон*. Кожные образования проявляются в третьем или четвертом десятилетии жизни. Куполообразные мелкие папулы (2-4 мм) белой или телесной окраски имеют гладкую поверхность. При синдроме *Birt-Hogg-Dubé* часто наблюдается также рак почек (в основном

Боллезнь (синдром) *Ferguson-Smith* также известна как *эпигламмальная кератоакантома* или *семейная множественная кератоакантома*. Множественные эпителиомы у женщин в большинстве случаев обнаруживаются до 34 лет, у мужчин – до 40 года. Новообразования чаще всего поражают нос, ушные раковины и периорбитальную область, где после себя оставляют рубец в виде углубления. После заживления на конечностях обычно остается плоский рубец, а тело порокается очень редко.



Множественные фиброфолликуломы у больного синдромом *Birt-Hogg-Dubé*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Liu Y et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 104-111

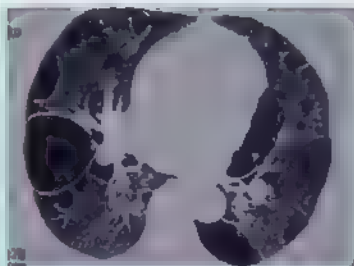
хромофобная карцинома или онкоцитомы почек). Риск развития рака почки при синдроме Birt-Hogg-Dubé в течение жизни больного составляет 16%. Пульмонарные кисты и спонтанный пневмоторакс – из самых частых проявлений синдрома Birt-Hogg-Dubé. Различные доброкачественные и злокачественные опухоли в различных органах могут наблюдаться при упомянутом синдроме (см. глава 29).

Основными критериями для синдрома Birt-Hogg-Dubé являются: как минимум 5 фиброфолликулом и наследственная мутация в гене *HLCSN*. Дополнительными критериями являются: множественные кисты легких, рак почек и синдром Birt-Hogg-Dubé в анамнезе у родственников первой степени. Сочетание одного основного критерия с двумя дополнительными дает основание поставить данный диагноз.

Фолликуломы при синдроме Birt-Hogg-Dubé не malignизируются, но акрохордоны могут перерождаться в ПКР кожи.

Эпидермодисплазия верруциформная (Lutz-Lewandowsky dysplasia) представляет собой наследственный, ауто-сомно-рецессивный дерматоз, который характеризуется патологической восприимчивостью и уникальной предрасположенностью к инфицированию кожи специфическими разновидностями HPV. Причиной развития данного генетического расстройства являются мутации в гене *TMC6* (17q25.3), который кодирует интегральные мембранные белки эндоплазматической сети. Повреждение кожи при данной болезни вызывается специфическими типами (их более 30) HPV. Папилломавирусы человека, играющие роль в развитии *дисплазии Lutz-Lewandowsky*, можно разделить на две группы: 1) с высоким онкогенным потенциалом HPV5, HPV8, HPV10 и HPV47, которые обнаруживаются в 90% случаев ПКР кожи, развившихся на фоне очагов дисплазии Lutz-Lewandowsky, 2) с низким онкогенным потенциалом HPV3, HPV14, HPV20, HPV21 и HPV25, которые обычно обнаруживаются в доброкачественных очагах *дисплазии Lutz-Lewandowsky*. Было выявлено, что эпидермодисплазия верруциформная развивается у тех людей, у которых нарушен иммунный ответ к соответствующим типам HPV. Следует отметить, что похожая патология, называемая *приобретенной верруциформной эпидермодисплазией* встречается у больных СПИДом и лимфомой.

Эпидермодисплазия верруциформная развивается у детей и у лиц молодого возраста и продолжает существовать всю жизнь. 7-8% случаев данного расстройства наблюдаются у младенцев, 61-62% – в возрасте 5-11 лет, 22-23% – в возрасте половой зрелости. Эпидермодисплазия верруциформная клинически характеризуется множественными густо расположенными плоскими, гладкими, округлой и полигональной формы бородавками, без признаков воспаления, напоминающими плоские бородавки, которые наблюдаются практически на любых участках тела. В некоторых



Множественные кисты легких у 65-летнего больного синдромом Birt-Hogg-Dubé. У больного также гамартома левой почки, кисты обеих почек. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Liu Y et al. *Orphanet J Rare Dis* 2017, 12, 104-111.



Множественные плоские бородавки дорсальной поверхности руки при эпидермодисплазии верруциформной. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Cruz Silva L.I. et al. *Surg Experiment Pathol*, 2019, 2, 20-32.



ПКР кожи височной области головы у больной эпидермодисплазией верруциформной. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Cruz Silva L.I. et al. *Surg Experiment Pathol*, 2019, 2, 20-32.

случаях бородавки наблюдаются группами – от единичных до более 100 бородавок. Поражение занимает иногда всю поверхность предплечий, голеней. Следует отметить, что соответствующие поражения продолжают образовываться всю жизнь. У большинства больных в дальнейшем на фоне верруциформной эпидермодисплазии развивается болезнь *Вомел* или ПКР кожи (в 30-70% случаев), реже БКР, особенно на участках тела, подвергающихся воздействию солнечного излучения. Следует отметить, что у больных дисплазией *Lutz Lewandowsky* ПКР кожи развивается в основном на подвергающихся солнечному излучению участках тела. Первый очаг ПКР кожи у соответствующих больных появляется в среднем в 27 лет, то есть почти на 40 лет раньше, чем у общего населения. Важно отметить, что ПКР кожи, развивающийся на фоне дисплазии *Lutz-Lewandowsky*, обычно характеризуется агрессивным клиническим течением, часто метастазирует в лимфатические узлы, иногда и во внутренние органы. Средний возраст больных на момент развития метастаз – 35 лет.

Простой буллезный эпидермоллиз представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое характеризуется ломкостью эпителия кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей в ответ на небольшие травмы или даже при их отсутствии. Причиной данного расстройства являются патогенетические варианты генов *KRT5* (12q13.13) и *KRT14* (17q21.2), которые кодируют протеины кератин 5 и кератин 14, соответственно. Упомянутые протеины формируют мощную сеть кератиновых волокон, которые скрепляют кератиноциты между собой и с нижележащими слоями кожи. Примерно 75% случаев простого буллезного эпидермоллиза развивается в результате мутаций в одном из указанных генов. Мутации в данных генах вызывают синтез аномальных протеинов – кератина 5 и кератина 14, что приводит к хрупкости кожи. Выявлено более 130 мутаций в гене *KRT5* и более 60 мутаций в гене *KRT14*, в зависимости от которых развиваются разные клинические варианты упомянутого расстройства.

Есть данные о том, что 44% больных простым буллезным эпидермоллизом развивают БКР кожи до достижения 55-летнего возраста.

Дистрофический буллезный эпидермоллиз представляет собой один из самых распространенных вариантов буллезного эпидермоллиза – группы наследственных расстройств, которые характеризуются ломкостью кожи и легкостью образования волдырей в ответ на небольшие травмы. Причиной развития данного расстройства являются наследственные мутации в гене *COL7A1* (3p21.31), который кодирует протеин, использующийся при синтезе коллагена VII типа (пути наследования аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный, в зависимости от типа данного расстройства).

Самая тяжелая (генерализованная) форма простого буллезного эпидермоллиза называется *типом Dowling-Meara*. Другой генерализованный *тип Koebner* и локальный *тип Weber-Cockayne* являются умеренными клиническими вариантами данного расстройства, при которых поражаются менее важные участки упомянутых протеинов. Распространенность простого буллезного эпидермоллиза *Dowling-Meara* составляет примерно один случай на 16 млн живорожденных. Для простого буллезного эпидермоллиза *Dowling-Meara* также характерна эктодермальная дисплазия гипотрихоз, дистрофия ногтей (анонихия, трахионихия, гидроцистома век, пальмарно-плантарный кератоз).



Группа волдырей на коже у новорожденного с генерализованным простым буллезным эпидермоллизом типа *Dowling-Meara*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Fine J-D *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5 : 228

Выделяют три типа дистрофического буллезного эпидермоллиза, которые отличаются по тяжести клинического течения. Первые два типа передаются по аутосомно-рецессивному, третий – по аутосомно-доминантному типу. Первый тип *Hallermann-Strempel* или является самой тяжелой формой дистрофического буллезного эпидермоллиза, который характеризуется рубцовым сужением рта, пищевода, анального отверстия, слиянием пальцев, потерей ногтей, контрактурой суставов, потерей зрения в результате воспалительных заболеваний глаз. У больных данным типом дистрофического буллезного эпидермоллиза чаще развивается агрессивный ПКР кожи. Больные редко доживают дольше 30 лет из-за почечных осложнений или агрессивного ПКР.

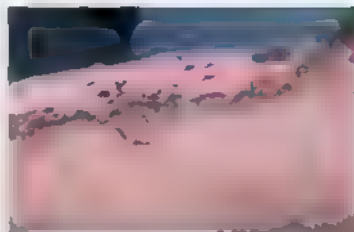
Коллаген VII типа играет важную роль в укреплении и упрочнении кожи. Он является основным компонентом так называемых анкерных фибрилл, которые скрепляют поверхностные слои эпидермиса с подлежащими структурами кожи. При мутации в данном гене синтезирующийся неполноценный протеин коллагена VII типа не в состоянии обеспечивать прикрепление эпидермиса к дерме, в результате чего при трении или небольших травмах эпидермис отслаивается. Отслоение эпидермиса приводит к развитию волдырей, которые после заживления образуют рубцы. Чаще всего поражается предбугорчатая область, и на месте поражения нередко развивается ПКР кожи.

Пограничный буллезный эпидермоллиз представляет собой один из самых распространенных вариантов буллезного эпидермоллиза группы наследственных расстройств, которые характеризуются ломкостью кожи и легкостью образования волдырей в ответ на трение, царапины и небольшие травмы. Причиной развития данного расстройства являются наследственные гомозиготные мутации (тип наследования аутосомно-рецессивный) в гене *LAMA3* (18q11.2), *LAMB1* (1q32.2), *LAMC2* (1q25.3) и *COL17A1* (10q25.1). Первые 3 гена кодируют соответствующие части (субъединицы) протеина ламинин 332, четвертый ген кодирует протеин, использующийся при синтезе коллагена XVII типа. Ламинин 332 и коллаген XVII типа играют важную роль в укреплении и упрочнении кожи. Упомянутые факторы прикрепляют поверхностные слои эпидермиса к дерме. Коллаген XVII типа так же обеспечивает гибкость кожи. Таким образом, при мутации в данных генах синтезирующийся неполноценный протеин коллагена XVII типа не в состоянии обеспечивать прикрепление эпидермиса к дерме, в результате чего при трении или небольших травмах эпидермис отслаивается.

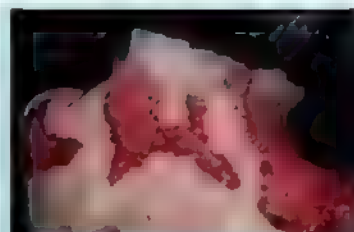
По тяжести клинического течения выделяют пограничный буллезный эпидермоллиз *типа Herlitz* и *non-Herlitz*. По клинической манифестации пограничный буллезный эпидермоллиз типа Herlitz очень схож с дистрофическим буллезным эпидермоллизом типа Hallopeau-Siemens.

Пограничный буллезный эпидермоллиз типа Herlitz является тяжелейшим заболеванием, и 40% детей, страдающих от него, не доживают до своего первого дня рождения, но большинство умирает до 5-летнего возраста. Продолжительность жизни больных пограничным буллезным эпидермоллизом типа non-Herlitz обычно без особенностей, и соответствующие больные часто развивают ПКР кожи.

Синдром Kindler (врожденная буллезная пиликодермия) представляет собой редкое (в литературе на данный момент описано около 250 случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), при котором кожа характеризуется хрупкостью и склон-



Атрофический рубец и гипопигментация кожи у больного аутосомно-доминантным дистрофическим буллезным эпидермоллизом. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fine J.D. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 12-28.



Обильная гранулематозная ткань на затылке у ребенка с пограничным буллезным эпидермоллизом типа Herlitz. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fine J.D. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 12-28.

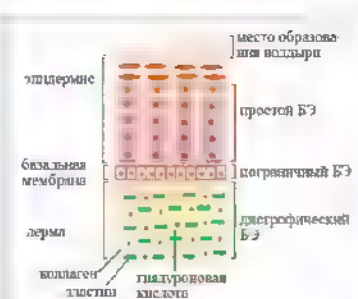
ностью к возникновению в ней булл. Синдром Kindler является результатом мутаций в гене *FERMT1* (20p12.3). Указанный ген обеспечивает инструкцией при синтезе белка киндин-1. Киндин-1 выполняет очень много функций в эпителиальных клетках, включая участие в росте и пролиферации кератиноцитов, в прикреплении указанных клеток к нижележащим слоям кожи (дерме) и в их миграции. Таким образом, мутации в вышеупомянутом гене приводят к недостатку белка киндин-1 в кератиноцитах, что, в свою очередь, становится причиной ломкости кожи и склонности к образованию в ней булл.

Образование булл у лиц с синдромом Kindler происходит в раннем детстве, и они в основном проявляются на тыльной стороне ладоней и стоп. Образование повторных булл может привести к возникновению рубцов, что становится причиной слияний пальцев рук и ног. Начиная с рук и ног, нежная (слабая) кожа постепенно распространяется на другие участки тела. К характерным признакам синдрома Kindler также относятся прогрессирующая койлодермия. Иногда на ладонях и стопах наблюдается гиперкератоз. Люди с синдромом Kindler могут быть очень чувствительны к солнечному излучению и легко обжигаются на солнце.

У людей с синдромом Kindler не только кожа, но и слизистые оболочки могут отличаться хрупкостью и легко повреждаться. Периодонтит, гингивит, конъюнктивит, стеноз пищевода, проктokolит, вагинит, уретрит — частые патологии у больных с синдромом Kindler. Данный синдром также характеризуется высоким риском развития ПКР кожи, губ и СОПР. ПКР кожи обнаруживается примерно у 70% больных данным синдромом старше 45 лет.

Синдром Rombo представляет собой редкое (в литературе до сих пор описано более 10 случаев) наследственное расстройство (тип наследования — аутосомно-доминантный), которое характеризуется сетчатой атрофодермией (на открытых участках кожного покрова), милиумами (белыми угрями), гипотрихозом (охватывающим реснички), трихоэпителиомами, БКР кожи и периферической вазодилатацией, сопровождающейся цианозом. Ген, мутации в котором ассоциируются с синдромом Rombo, не известен. Сетчатая атрофодермия, которая напоминает медовые соты, появляется в детстве (7-12 лет), но иногда может наблюдаться у юношей и взрослых. У больных синдромом Rombo рак кожи (чаще БКР) развивается часто (в среднем в возрасте 35 лет).

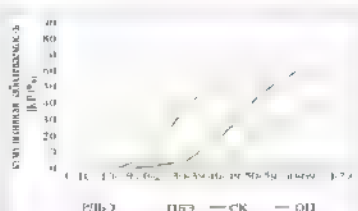
Синдром Brooke-Spiegler представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования — аутосомно-доминантный), характеризующееся множественными новообразованиями кожи, которые развиваются, как правило, от придатков кожи, таких как потные железы и волосные фолликулы. Причиной данного синдрома являются наследственные мутации в гене *CYLD* (16q12.1), который кодирует



Схематическое изображение, иллюстрирующее место поражения кожи при различных вариантах буллезного эпидермолиза (БЭ)



Пестрая гипо- и гиперпигментация кожи у 21-летнего больного синдромом Kindler. Его 29-летний брат тоже страдает от данного расстройства. Родители больного имеют кровное родство. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Fischer R et al. *Cell Immunol Serum Biol*, 2016, 2 (1): 29-31



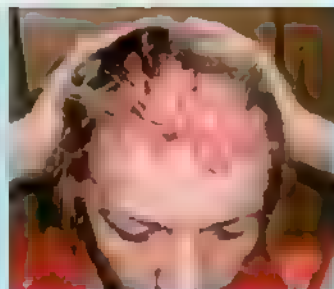
Кумулятивный риск развития ПКР кожи у больных редческими дистрофическим буллезным эпидермолизом (РДБЭ), ограниченным буллезным эпидермолизом (ПБЭ) и синдромом Kindler (СК) по сравнению с общим населением (ОН). Доступно по лицензии CC BY 4.0: Guerrero-Aspizua S et al. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14: 183-197 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

специфический протеин, участвующий в регуляции ядерного фактора-каппа-В (*nuclear factor-kappa-B*). Ядерный фактор-каппа-В является группой протеинов, которые защищают клетки от самодеструкции в ответ на определенные сигналы. В случаях необходимости, когда важна самодеструкция клетки (например, в случае образования патологической клетки), тогда протеин CYLD регулирует ядерный фактор-каппа-В, чтобы помочь процессу самодеструкции. Таким образом, протеин CYLD по указанному механизму действует как протеин супрессор опухолевого роста. У больных синдромом Brooke-Spiegler чаще всего развиваются доброкачественные новообразования (спираденомы, трихоэпителиомы, цилиндромы), но нередко развивается и БКР кожи. У больных синдромом Brooke-Spiegler также нередко развиваются опухоли слюнных желез, особенно околоушной железы.

Синдром гипоплазии хрящей и волос (метафизарная хондродисплазия тип McKusik) представляет собой наследственное (тип наследования – аутосомно-рецессивный) костное расстройство, характеризующееся коротким ростом (дwarfизмом) и другими аномалиями скелета (короткими конечностями), уменьшенным по сравнению с нормой количеством волос (гипотрихозом), иммунной недостаточностью, которая приводит к рецидивирующим инфекциям. Причиной развития данного синдрома являются мутации в гене *RMRP* (9p13.3), который, в отличие от многих генов, не кодирует протеин. Вместо этого молекула, называемаяся нетранслируемой РНК, кодируется данным геном и прикрепляясь к определенным протеинам, формирует энзимный комплекс митохондриальную РНК-процессирующую эндорибонуклеазу (*RNase MRP*). Митохондриальная РНК-процессирующая эндорибонуклеаза вовлекается во многие важные процессы в митохондриях и рибосомах, а также участвует в регуляции клеточного цикла. Образующаяся при мутациях гена *RMRP* митохондриальная РНК-процессирующая эндорибонуклеаза не стабильная и не может участвовать в упомянутых процессах, что приводит к развитию гипоплазии хрящей и волос.

Хрящевая мальформация в виде метафизарной хондродисплазии влияет на развитие соответствующих костей. Несмотря на то, что некоторые суставы необыкновенно гибкие, больные могут испытывать трудности при полном разгибании локтей.

Больные гипоплазией хрящей и волос имеют более светлые, тонкие и непрочные волосы, чем другие представители семьи, потому что ствол волос, который имеет пигменты, обуславливающие цвет волос и придающие волосам прочность и толщину, отсутствует. Нередко у больных также наблюдаются гипопигментация кожи, мальформация ногтей и дентальные аномалии.



Множественные цилиндромы у 54-летней больной синдромом Brooke-Spiegler в семейном анамнезе (у матери, двух сестер, одного брата и одной дочери, у больной 6 сестер и 2 брата). У больной патогистологически была подтверждена цилиндром, 4 брата и сестры – цилиндромы и трихоэпителиомы. С разрешения: Paganini M. et al. *J Dermatol Cosmetol*, 2018, 2 (1): 16-18

Спираденома является доброкачественным новообразованием, исходящим из потовых желез (экринных и апокринных), находящихся в дерме.

Цилиндромы являются доброкачественной неоплазией и предположительно развиваются из плюрипотентных клеток дермисапокринной единицы.



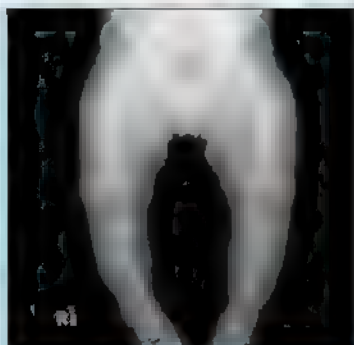
Искривление правой бедренной и большеберцовой костей у ребенка с синдромом гипоплазии хрящей и волос (фронтальный вид). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Riley P. et al. *J Child Orthop*, 2015, 9 (2): 145-152

Больные гипоплазией хрящей и волос имеют также слабую иммунную систему. Иногда наблюдается тяжелая иммунная недостаточность, которая проявляется отсутствием иммунной протекции по отношению к бактериям, вирусам и грибкам, в результате чего повторные и персистирующие инфекции могут угрожать жизни. Больные часто испытывают респираторные инфекции, инфекции ушей и синусов. Для таких больных особенно опасна ветряная оспа. Нередко наблюдаются также гастроинтестинальные заболевания (целиакия, болезнь Hirschsprung, анальный стеноз, атрезия пищевода). У больных гипоплазией хрящей и волос также выше риск развития БКР (множественного) кожи, лейкомии и лимфомы.

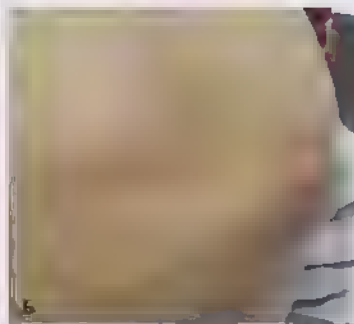
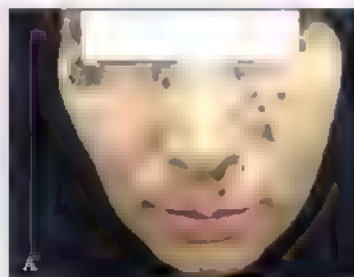
Синдром *Bazex-Dupré-Christol* представляет собой редкий наследственный дерматоз, который характеризуется развитием множественного БКР кожи. Расстройство передается по X-сцепленному доминантному типу. Хотя ген, мутации в котором являются причиной упомянутого синдрома, не известен, данный ген находится в локусе Xq24-q27. К другим характерным проявлениям синдрома относятся гипотрихоз, гипогидроз (ангидроз), милиум, фолликулярная атрофодермия, которые появляются в начале третьего десятилетия жизни. Для синдрома *Bazex-Dupré-Christol* также характерны редкий волосной покров на голове и теле и сниженная меланизация волос. Милиумы, проявляющиеся в детстве, подвергаются регрессии или становятся редкими в подростковом возрасте. Лицам с синдромом *Bazex-Dupré-Christol* также характерна выступающая терминальная часть носовой перегородки и гипоплазия крыльев носа.

Синдром *Schöpf-Schultz-Passarge* представляет собой редкую наследственную (тип наследования – аутосомно-рецессивный) эктодермальную дисплазию, которая характеризуется гидрокистозом края век, кератодермой ладонной и подошвенной поверхностей, гиподонтией, гипотрихозом и дистрофией ногтей. Данный синдром развивается в результате генетических мутаций в гене *WNT10* (2q35), который является членом рода *WNT*-генов. Повышенная экспрессия данного гена имеет ключевую роль в карциногенезе через *WNT* бета катенин TCF сигнальный путь (*WNT beta catenin TCF signaling pathway*).

Множественные апокринные гидрокистозы края век, которые появляются у взрослых, являются отличительным признаком данного расстройства. Наличие сопутствующей эккринной сиригмофиброаденомы (гиперкератозное узловое поражение) и других новообразований придатков кожи указывает на то, что синдром *Schöpf-Schultz-Passarge* является наследственным дерматозом с новообразованиями придатков кожи. Больные данным синдромом имеют более высокий риск развития рака кожи – ПКР, БКР и порокарциномы (карциномы протоков эккринных потовых желез).



Искривление нижних конечностей у ребенка с синдромом гипоплазии хрящей и волос при переднезадней рентгенографии. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Riley P et al. *J Child Orthop*, 2015, 9 (2): 145-152



Множественный БКР кожи на лице (А) и фолликулярная атрофодермия на колене (Б) у 45-летней больной синдромом *Bazex-Dupré-Christol*. С разрешения Ghafoor R et al. *J Pakist Assoc Dermatol* 2015; 25 (3): 216-219

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака кожи

- рак кожи в семейном анамнезе
- рак кожи в персональном анамнезе
- иммунодефицитное состояние
- пересадка органа в анамнезе

Рак кожи в семейном анамнезе ассоциируется с повышением риска развития рака кожи примерно в 2-5 раза

Рак кожи в персональном анамнезе ассоциируется с высоким риском развития (обнаружения) второго очага рака кожи – в 1-2 раза в первом году после диагноза

Иммунодефицитное состояние ассоциируется с высоким риском развития рака кожи. ПКР кожи во многих случаях ассоциируется со снижением числа CD4-клеток. Больные СПИДом больше склонны к развитию ПКР кожи. Следует отметить, что самые агрессивные формы ПКР кожи наблюдаются у HIV-зараженных людей

У больных с трансплантацией солидного органа в анамнезе риск развития ПКР кожи выше приблизительно в 60-250 раз, риск развития БКР – в 10 раз. У соответствующих больных рак кожи склонен появляться спустя 3-7 лет после начала иммунодепрессивной терапии, особенно после терапии с азатиоприном, циклоспорином и кортикостероидами. Иммуносупрессивная терапия способствует не только развитию рака кожи, но также появлению актинического кератоза и кератоакантомы, которые могут перерождаться в инвазивный рак в дальнейшем (см. выше)

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака кожи

- избыточная масса тела
- витилиго

По данным, повышение ИМТ на каждые 5 единиц ассоциируется со снижением риска развития рака кожи (обоих вариантов) на 11-12%

По данным исследований, риск развития рака кожи в более чем 3 раза ниже у лиц с витилиго по непонятному механизму

Пути снижения риска развития рака кожи

Учитывая тот факт, что рак кожи – самая распространенная злокачественная опухоль в организме человека и существуют много экзогенных факторов, способствующих развитию указанного заболевания, логично прийти к выводу, что каждый человек имеет большой риск для развития рака кожи. Профилактика рака кожи, как и других заболеваний, состоит в том, чтобы по возможности уменьшить



воздействие способствующих факторов и применять меры, которые могут снижать риск. Соответствующими мерами теоретически возможно снизить риск развития рака кожи на более чем 80%.

Снизить риск развития данного заболевания могут следующие меры

- избегать пребывания на солнце в часы его наибольшей активности – с 10 утра до 16 часов дня. Даже при облачной погоде, когда солнца не видно, все равно риск не устраняется полностью, поскольку облака задерживают всего 30% ультрафиолетовых лучей. Это говорит о том, что солнцезащитный крем необходим даже тогда, когда солнце спряталось за облаками.
- применять солнцезащитные кремы во время пребывания на открытых местах в период активности солнца (см., глава 3). Солнцезащитные кремы, содержащие физические блокаторы – цинк-оксид или титан-оксид, особенно эффективны в предотвращении повреждающего воздействия ультрафиолетового излучения.
- рекомендуется по возможности носить одежду, максимально закрывающую тело от солнечных лучей. Широкополая шляпа защищает не только лицо, но и уши и шею. Очки, прикрывающие от солнечных лучей, защищают не только глаза, но и кожу вокруг глаз. Эта мера, как и предыдущие, особенно важна для лиц с высокой чувствительностью к ультрафиолетовому излучению и для больных с предраковыми заболеваниями.
- больным пигментной ксеродермой выходить на улицу желательно после захода солнца. Днем таким больным следует носить специальную одежду, защищающую от воздействия ультрафиолетового излучения.
- соблюдать личную гигиену, избегать мультисексуальности. Это снизит риск заражения HPV, что играет важную роль в возникновении определенных предраковых заболеваний кожи.
- самостоятельный контроль над состоянием кожи (самостоятельное обследование) – это обязательное условие не только для лиц из группы риска, но и в целом для каждого человека. Людям с предраковыми заболеваниями следует проходить ежегодное обследование у специалиста. Рак кожи можно предупредить, если все вышеописанные меры проводить систематически и настойчиво.
- адекватное лечение предраковых заболеваний у специалиста

ГЛАВА

3

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Меланома является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей в организме человека. Меланома кожи занимает 18-ое место среди всех злокачественных опухолей по всему миру (1,7%). В 2020 году по всему миру было зарегистрировано 324 635 новых случаев (в 2018 г. – около 287 700) меланомы кожи (106 369 – в ЕС), приблизительно одна треть которых наблюдалась в США. Показатель заболеваемости меланомой кожи по всему миру составляет 3 новых случая на 100 000 населения в год. В целом, приблизительно каждый 90-й человек в течение своей жизни имеет риск развития меланомы кожи (в США каждый 37-й мужчина и каждая 56-я женщина).

В США две трети случаев меланомы кожи наблюдается у мужчин, одна треть – у женщин. Таким образом, меланома кожи у мужчин наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с женщинами. Риск развития меланомы кожи возрастает по мере повышения возраста. Следует отметить, что данный риск у мужчин и женщин почти одинаков в возрасте до 40 лет, но в 3 раза выше у мужчин в возрасте старше 75 лет. Средний возраст больных меланомой кожи составляет примерно 60 лет, и примерно 1% случаев данной опухоли встречается у людей моложе 20 лет. Начиная с 1970 гг., по всему миру темп заболеваемости меланомой кожи с каждым годом повышается.

Наивысшая заболеваемость меланомой кожи наблюдается в Австралии, Северной Америке, Западной, Центральной и Восточной Европе, наименьшая – в юго-центральной Азии. В США почти все случаи (>98%) меланомы кожи наблюдаются у светлогокожего населения.

Несмотря на то, что меланома составляет примерно 4% случаев всех злокачественных опухолей кожи, около 80% случаев смерти от последних приходится на долю ме-

Меланома кожи представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся из меланоцитов, которые являются дерматогенными клетками. Меланоциты берут свое начало от нейрального гребня, мигрируют в эпидермис и располагаются в его базальном слое.

Меланоциты составляют примерно 4% (2-10%) всех клеток эпидермиса (остальные клетки эпидермиса составляют кератиноциты). Это означает, что на каждый мм² кожи приходится 1000-2000 меланоцитов. Благодаря своим дендритическим выступам каждый меланоцит имеет контакт с 30-50 зрелыми кератиноцитами. Большинство меланоцитов находятся в эпидермисе, однако наблюдаются и в других органах – в сетчатом слое глазного яблока, в слизистой оболочке носового прохода, носотлотки, слезного канала и т.д. Таким образом, меланома может развиваться во многих органах, но 90% случаев меланомы обнаруживаются в виде меланомы кожи.

Самый высокий показатель заболеваемости по всему миру наблюдается в Австралии (37 100 000), наименьший – в юго-центральной Азии (0,2 100 000).

ланомы. В 2020 г по всему миру было зарегистрировано 57,043 случая смерти от меланомы кожи (16,488 – в ЕС), что составило 0,6% случаев смерти от всех злокачественных опухолей. Наивысшая смертность от меланомы кожи наблюдается в Австралии (3,5/100 000 населения в год), вслед за которой следуют США (1,7/100 000 населения в год). Смертность от меланомы кожи выше у мужчин в сравнении с женщинами. В целом, каждый 400-й человек имеет риск смерти от меланомы кожи в течение своей жизни.

Фенотипы кожи, ассоциирующиеся с высоким риском развития меланомы кожи

- светлокочные люди
- белокурые и рыжеволосые люди
- голубоглазые люди
- люди с высокой чувствительностью к солнечному излучению
- люди, которые слабо загаруют под воз действием солнечных лучей или солярия
- люди, которые легко обжигаются на солнце

Несмотря на то, что меланома кожи наблюдается у светлокочных людей в 17-25 раз чаще по сравнению с темнокожими, представители любой расы имеют риск развития данной опухоли.

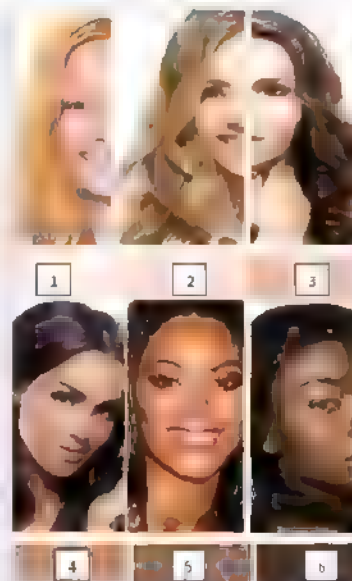
Одним из решающих факторов, способствующих развитию меланомы кожи, являются типы кожи. Была разработана классификация Fitzpatrick, согласно которой, в зависимости от генетического строения кожи и от реакции кожи на солнечное излучение, различают 6 фототипов кожи. I тип кожи (бледная кожа), согласно классификации Fitzpatrick, имеет самый высокий риск развития меланомы кожи. Риск постепенно снижается по другим типам и достигает минимума для VI типа кожи.

Все типы кожи имеют одинаковое число меланоцитов и похожее распределение меланоцитов по анатомическим областям (см.: глава 2). Однако светлокочные люди, белокурые, рыжие, голубоглазые и те, кто слабо приобретает загар под действием солнечных лучей и легко обжигается на солнце, имеют более высокий риск развития рака кожи.

Большинство людей с бледной кожей и рыжими волосами имеют полиморфизм гена, кодирующего рецептор меланокортина (см. ниже), в результате чего у таких людей снижается продукция меланина, что способствует повышению риска развития меланомы кожи в десятки раз. Это связано с тем, что основным фактором, вызывающим меланому кожи, является повреждение организма воздействием ультрафиолетового излучения, и по мере повышения смуглости повышается и способность кожи защищаться от солнечных лучей.

В конце XX века в США СВТЗ меланомой кожи составил 20,3 новых случая на 100 000 населения у людей европеоидной расы, 4,3 – у латиноамериканцев, 1,9 – у коренных американцев, 1,4 – у американцев азиатского происхождения, 1,0 – у афроамериканцев. Риск развития меланомы кожи в течение жизни составляет 2,6% у светлокочных людей, 0,6% – у латиноамериканцев, 0,1% – у темнокожих людей.

Европа занимает третье место по заболеваемости меланомой кожи после Австралии и США. Следует отметить, что заболеваемость данной опухолью существенно различна в разных странах Европы. Самая высокая заболеваемость меланомой кожи в Европе наблюдается в Дании и Нидерландах, наименьшая – в Румынии и Болгарии.



Фототипы кожи по Fitzpatrick: 1 – кельтский тип (бледная кожа), 2 – нордический или арийский тип (белая кожа), 3 – темный европейский тип (слегка смуглая кожа), 4 – средиземноморский или южно-европейский тип (слегка коричневая кожа), 5 – индонезийский или средне-восточный тип (коричневая кожа), 6 – афроамериканский тип (темно-коричневая кожа).

У людей с *бледной кожей*, а особенно у людей, слабо загорающих на солнце, риск развития меланомы кожи достигает максимума. Несмотря на то, что у темнокожих людей риск развития меланомы кожи примерно в 20 раз меньше, данное новообразование у них наблюдается на слабопигментированных участках кожи – на ладони, подошве и ложе ногтей. Кроме того, смертность от меланомы кожи намного больше у темнокожих людей по сравнению со светлокожими, что связано с тем, что у темнокожих людей диагноз меланомы ставится на более поздних стадиях процесса.

Чувствительность к солнечному излучению может быть связана с наследственными (при пигментной кератодерме и наследственной мутации в гене *MC1*) или фенотипическими (в связи с фототипами кожи) особенностями (см. ниже). *Слабое загорание под действием солнечного излучения или солария* свидетельствует о слабой способности меланоцитов продуцировать меланин, что согласуется с вышеуказанными фенотипическими особенностями кожи. *Быстрое обжигание на солнце* тоже является результатом слабой защитной способности кожи к солнечному излучению по вышеуказанным механизмам.

Факторы риска для развития меланомы кожи

- подвержение воздействию ультрафиолетового излучения

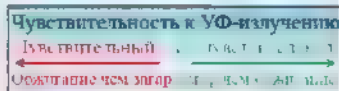
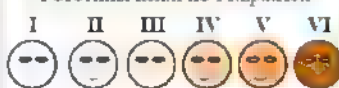
Основную роль в развитии меланомы кожи играет подвержение воздействию ультрафиолетового излучения, основным источником которого является солнце. Ультрафиолетовые лучи также излучаются из ламп в солариях для загорания кожи.

Ультрафиолетовые лучи представляют собой фракцию электромагнитного спектра солнечного излучения с самой короткой длиной (200-400 нм) волн. Ультрафиолетовые лучи делятся на три диапазона по длине волн: *диапазон А (UVA)* длина волн 3.5-400 нм; *диапазон В (UVB)* длина волн 280-315 нм; *диапазон С (UVC)* длина волн 200-280 нм. Из-за того, что озоновый слой атмосферы не пропускает UVC, роль этого излучения в развитии меланомы кожи незначительная (несмотря на то, что данный диапазон имеет наивысшую энергию). UVB и UVA в высоких дозах достигают поверхности земли, что оказывает вредное биологическое воздействие на клетки кожи. Из-за того, что эритема и солнечное обжигание кожи вызывается UVB, которые анамнестически имеют связь с раком и меланомой кожи, данный диапазон принимается особо канцерогенной фракцией. Следует отметить, что нуклеиновые кислоты и протеины поглощают UVB несмотря на то, что пик поглощения охватывает лучи длиной 260-280 нм, которые соответству-

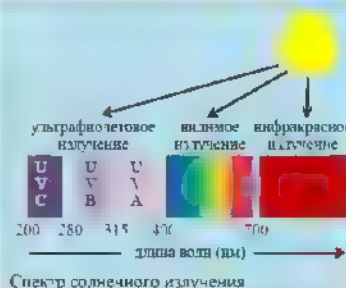


Очень чувствительный к солнечному излучению тип кожи

Фототипы кожи по Fitzpatrick



Схематическое изображение, иллюстрирующее ассоциацию между цветом кожи и риском меланомы и ее механизмы



ют UVC. Но, как упомянуто выше, UVC не достигают поверхности земли. Таким образом, в результате абсорбции нуклеиновыми кислотами UVB повреждает ДНК. При этом происходит два вида повреждения – образование 6-4 фото-продуктов (образуются между смежными пиримидиновыми основаниями) и цикlobутан-пиримидиновых димеров (образуются основаниями тимина и цитозина), которые приводят к превращению нуклеотидов в виде C → T, CC → TT, что является характерным признаком мутагенеза ультрафиолетовым излучением. Если данное состояние не реверсируется и не обеспечивает нормальное состояние ДНК, то это может служить толчком для начала развития злокачественных образований кожи.

В свою очередь UVA тоже может вызывать изменения в коже. Несмотря на то, что UVB имеет потенциал обжигать кожи в 1000 раз сильнее по сравнению с UVA, загорание кожи происходит благодаря последнему диапазону. Благодаря более длинной волне (по отношению к UVB) большая часть UVA способна проникать в кожу глубже и достигать меланоцитов, чтобы стимулировать продукцию меланина. UVA тоже может вызывать мутации, но не прямо (как UVB), а косвенно – образованием свободных радикалов, которые могут повреждать ДНК.

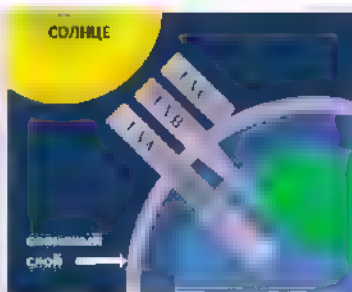
Таким образом, ультрафиолетовое излучение повреждает ДНК клеток эпидермиса и меланоцитов кожи. При повреждении ДНК упомянутых клеток, в результате чего происходит мутация в генах, контролирующим деление клеток, в конечном итоге может развиваться рак или меланома кожи.

Следует отметить, что приблизительными вычислениями было установлено, что снижение уровня озона в атмосфере на 10% может повышать число случаев рака кожи на 300.000 случаев в год и меланомы кожи – на 4500.

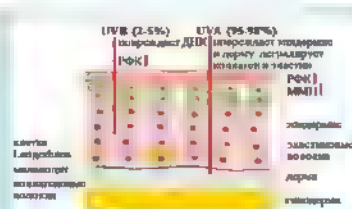
Патологии, способствующие развитию меланомы кожи

- простой меланоцитарный невус
- диспластический (атипический) невус
- невус Sutton
- меланоз Dubreuilh

Примерно половина случаев меланомы кожи образуется из ранее существовавших невусов, остальная половина появляется как новый процесс (*de novo*). Невусы представляют собой резко ограниченные, пигментированные доброкачественные новообразования, состоящие из гнезда меланоцитов. Различают несколько типов простых невусов – *пограничные невусы*, *дермальные невусы*, *смешанные невусы*. Пограничные невусы представляют собой клинико-патологический вариант простых меланоцитарных невусов,



Защита от ультрафиолетового излучения озоновым слоем атмосферы



Пенетрация UVA и UVB диапазонов ультрафиолетовых лучей в ткани. РФК – реактивные формы кислорода, MMP – матричные металлопротеиназы.



Врожденный меланоцитарный невус С разрешения PCDS (www.pcids.org.uk).

перерождающийся в меланому с наивысшим темпом и наивысшей частотой, так как пограничные невусы, в отличие от дермальных, располагаются более поверхностно и по этой причине более интенсивно подвергаются воздействию ультрафиолетового излучения. Риск развития меланомы также зависит от количества простых невусов – чем их больше, тем больше риск развития меланомы.

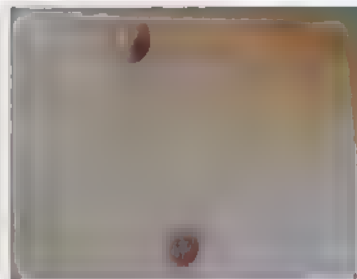
Диспластический невус (атипический невус) представляет собой необыкновенную родинку, которая напоминает меланому. Лица с диспластическим невусом имеют более высокий риск развития меланомы по сравнению с простыми невусами. По этой причине диспластический невус наблюдается чаще у людей с меланомой в анамнезе. У 2-8% людей европеоидной расы наблюдается атипический невус. У лиц с атипическим невусом риск развития меланомы в 8 раз выше. Чем больше число атипических невусов, тем выше риск развития меланомы. Люди с множественным атипическим невусом (>10) имеют в 12 раз выше риск развития меланомы по отношению к общему населению. В развитии диспластических невусов значительную роль играют наследственные факторы. У лиц с атипическим невусом или с меланомой в семейном анамнезе риск развития меланомы еще выше.

Невус Sutton (галоневус) представляет собой меланоцитарный невус с депигментированной каймой кожи. Данные невусы наблюдаются редко и в основном обнаруживаются у детей и молодых людей. Наличие депигментированной каймы вокруг невуса объясняется аутоиммунным процессом, так как иногда, по неизвестной причине, данный невус принимается иммунной системой как патологический процесс, и иммунная система пытается его деструктурировать. Это особенно происходит в тех случаях, когда в результате солнечной экспозиции невус, раздражаясь, подвергается изменению и в таком состоянии принимается иммунной системой как инородное тело, благодаря чему циркулирующие Т-клетки атакуют меланоциты в невусе. В результате указанной иммунной атаки невус становится бледным, и цвет переходит от темно-коричневого в светло-коричневый или в розовый, иногда даже полностью исчезает. Из-за того, что иммунная реакция воздействует и на нормальные меланоциты окружающей кожи, образуется беспигментная кайма вокруг невуса. Ширина такой каймы обычно составляет 0,5-1,0 см. Невус Sutton чаще всего наблюдается на туловище, реже в области головы и редко на конечностях. Следует отметить, что беспигментная кайма образуется не вокруг всех невусов, существующих в организме синхронно или метасинхронно. Во время диагностики такие невусы часто бывают уже малигнизированными, поэтому они требуют тщательного осмотра специалистов.

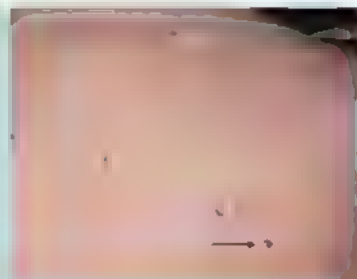
Меланоз Dabreuilh представляет собой премалигнантное меланоцитарное новообразование и рассматривается



Приобретенный меланоцитарный невус.
По линии заметна симметричность невуса.
С разрешения PCDS (www.pcds.org.uk)

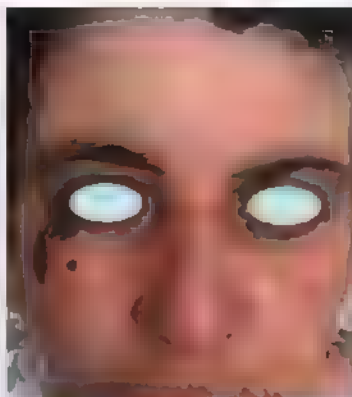


Дермальные меланоцитарные невусы.
С разрешения PCDS (www.pcds.org.uk)



Галоневус (невус Sutton). С разрешения PCDS (www.pcds.org.uk)

как *melanoma in situ* (по аналогии с болезнью Bowen) Новообразование в основном обнаруживается у пожилых (>60 лет) людей на открытых участках кожи, в частности на коже лица. Состояние впервые (в 1890 г.) было описано J. Hutchinson как «старческая веснушка» с прогрессирующим радиарным ростом, представляющая собой «злокачественное лентиго». Данное новообразование в дальнейшем (в 1912 г.) было охарактеризовано M. Dubreuilh как «ограниченный преинвазивный меланоз». Факторы риска те же, что у меланомы кожи. Меланоз Dubreuilh может развиваться *de novo* на участках кожи, хронически подвергавшихся воздействию солнечного излучения или на фоне соллярного лентиго. Клинически он представляет собой плоское пигментированное пятно темно-коричневого или черного цвета размером 2-5 см, которое не возвышается над поверхностью кожи, сохраняет обычный кожный рельеф и нормальную кожную плотность и имеет неправильные очертания, но с четкими границами. Описаны также непигментированные варианты данного новообразования. Меланоз Dubreuilh может годами существовать без прогрессирования или изредка может даже спонтанно регрессировать. Данное состояние рассматривается как факультативный премеланомный дерматоз.



Меланоз Dubreuilh с асимметрическим очертанием и неправильным контуром, размером 4 см на правой скуловой области у 48-летней женщины. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Joan O'EL et al. *Integr Cancer Sci Therap*, 2018, 5 (6) 1-2.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием меланомы кожи

- синдром диспластического невуса с семейной меланомой кожи
- наследственные мутации в гене *CDK4*
- наследственные мутации в гене *MC1R*
- пигментная кератодерма
- *PTEN* ассоциированный синдром гамартом и опухолей
- *BAP1*-синдром предрасположенности к опухолям
- синдром *Werner*
- синдром *Noonan* с лентицизмом
- наследственная ретинобластома
- атонсия неадаптивная
- синдром *Li-Fraumeni*
- наследственные мутации в гене *MDM2*
- оculoкутанеальный альбицизм (*OCA1* и *OCA3*)
- наследственные мутации в гене *AS1P*

Примерно 10% случаев меланомы кожи носят семейный характер. Причиной более трети случаев меланомы кожи семейного характера являются наследственные мутации в гене *CDKN2A* (9p21.3). Ген *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) также известен под названием *p16*. Наследственные мутации в данном гене приводят к развитию диспластического невуса, а в дальнейшем — к развитию

Термин «диспластический невус» впервые был выдвинут в 1978 г. W.H. Clark, описавшим случаи меланокитарных новообразований с атипическими клиническими и патогистологическими признаками. Ныне под термином «диспластический (атипический) невус» клинически подразумеваются невусы, которые имеют большие размеры, чем обычные (типичные) невусы, и характеризуются неровным контуром и часто содержат несколько цветов, которые характерны для меланомы кожи. Следует отметить, что гистологическое исследование имеет ограниченные возможности распознать типичные и атипичные невусы и даже меланомы. Некоторые патоморфологи предпочитают использовать термин «невус Clark» при наличии цитологических и архитектурных сква отклонений и считают термин «диспластический невус» за тавтологичным и характеризующимся противоречиями.

меланомы кожи (тип наследования — аутосомно-доминантный). Поэтому упомянутое состояние называется *синдромом диспластического невуса с семейной меланомой кожи*. Ген *CDKN2A* в норме регулирует клеточный цикл, кодируя протеины p16 (INK4a) и p14 (ARF). Оба протеина обладают функцией супрессора опухолевого роста. Протеин p16 (INK4a) присоединяется к протеинам CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*) и CDK6 (*cyclin-dependent kinase 6*), которые в норме регулируют клеточный цикл организованным, координированным образом, строго, шаг за шагом, путем активирования протеина Rb (протеин Rb регулирует переход клеточного цикла от фазы G1 в фазу S). Таким образом, присоединение p16 (INK4a) к указанным протеинам ингибирует способность протеинов CDK4 и CDK6 стимулировать продвижение клеточного цикла. Другими словами, p16 (INK4a) контролирует рост и деление клеток. Протеин p14 (ARF) предохраняет протеин p53 от расщепления, который в норме функционирует как супрессор опухолевого роста, следовательно, предотвращает образование опухолей. Таким образом, мутации в гене *CDKN2A* способствуют самостоятельному делению клеток, что может привести к развитию определенных злокачественных опухолей.

Наследственные мутации в гене *CDKN2A* составляют причину примерно 40% случаев *синдрома диспластического невуса с семейной меланомой кожи*. Данный синдром чаще называют *синдромом семейного множественного атипического невуса (FAMMM — familial atypical multiple mole melanoma)*. Синдром характеризуется множественными (обычно более 50) крупными невусами различного размера и цвета (цвет варьируется от красновато-коричневого до блестящего красного). У таких больных часто развивается и рак поджелудочной железы. В целом, рак поджелудочной железы обнаруживается у 28% семей с семейной меланомой кожи и с наследственными мутациями в гене *CDKN2A*, но данная карцинома наблюдается у 6% семей с семейной меланомой кожи, данная карцинома наблюдается без мутаций в упомянутом гене.

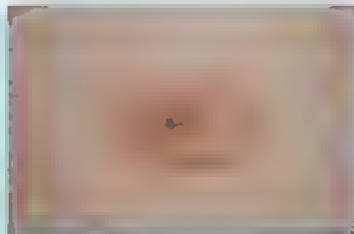
Чем больше членов семьи имеют меланому кожи, тем больше вероятность того, что данная семья имеет наследственные мутации в гене *CDKN2A*. Мутации в гене *CDKN2A* обнаруживаются у 14% семей, 2 представителя которых имели меланому кожи в анамнезе; у 67% семей — 6-7, у 100% — 7-10 представителей. Следует отметить, что 20% семей с семейной меланомой кожи в Австралии и 60% подобных семей в Европе имеют мутации в гене *CDKN2A*. В других регионах мира данный показатель варьируется в указанном интервале. В целом, у 7-15% первичных больных меланомой кожи данная опухоль носит наследственный характер, и, как указано выше, у 40% больных семейной меланомой кожи причиной развития меланомы являются наследственные мутации в гене *CDKN2A*.



Множественные атипические невусы у больного синдромом семейного множественного атипического невуса. Доступно по адресу: CC BY 3.0 Public Health Cancers, 2010; 2, 1861- 883



НеvusReed, который представляет собой очень темный невус, состоящий из веретенообразных меланоцитов, в основном обнаруживается на конечностях у молодых женщин. Может обнаруживаться также у детей и пожилых людей. Очень редко может наблюдаться в гипопигментированном варианте.



Неvus Meyerson, который характеризуется асимметричной каймой. С разрешения PCDS (www.pcds.org.uk).

Одним из генов, мутации в которых обуславливают предрасположенность к развитию меланомы кожи, является ген *CDK4* (12q14.1). Наследственные мутации в гене *CDK4* (cyclin dependent kinase 4) составляют причину определенной части (5–10%) случаев синдрома семейного множественного атипического невуса и в настоящее время обнаружены в 12 семьях с семейной меланомой кожи (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует протенин, который является членом семейства серин-треонин протеинкиназы (*Ser Thr protein kinase*). Наследственные мутации в гене *CDK4* имеют очень высокую пенетрантность – к возрасту 50 лет пенетрантность достигает 75%.

По данным исследований, фенотипически кожные меланомы, ассоциированные с наследственными мутациями в гене *CDK4* не отличаются от меланом, ассоциированных с наследственными мутациями в гене *CDK2NA*. Таким образом, наследственные мутации в гене *CDK4* характеризуются также множественными атипическими невусами в более раннем возрасте. Другими словами, у 93% больных меланомой из семей с мутациями в гене *CDK4* данная опухоль обнаруживается в возрасте до 60 лет (в 21% случаев – до 30 лет). Более 40% соответствующих больных имеют более одного очага первичной меланомы.

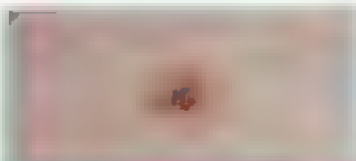
Наследственные мутации в гене *MC1R* (16q24.3) приводят к нарушению синтеза нормального меланина (тип наследования – аутосомно-рецессивный). Данный ген кодирует MC1-рецептор (MC1R), который находится на мембране меланоцитов и является рецептором α -MSH (α -меланостимулирующего гормона) фактора, стимулирующего синтез меланина в меланоцитах для нормальной пигментации. Меланоциты продуцируют два типа меланина – эумеланин (пигмент, обуславливающий темный цвет кожи и волос) и феомеланин (пигмент, обуславливающий цвет веснушек и рыжих волос). Соотношение этих двух типов меланина определяет цвет кожи и волос человека. Люди, у которых продуцируется в основном эумеланин, имеют темные волосы, темного цвета кожу и легко загорают. От вредного воздействия ультрафиолетового излучения защищает именно этот тип меланина. Люди, у которых продуцируется в основном феомеланин, имеют рыжие или светлые волосы, веснушки, светлую кожу и плохо загорают. Из-за того, что феомеланин не защищает от вредного воздействия ультрафиолетового излучения, люди с большей продукцией феомеланина имеют более высокий риск повреждения кожи от солнечного излучения. Продукция типа меланина определяется MC1 рецептором, так как активация данного рецептора инициирует серию биохимических процессов в меланоцитах для синтеза эумеланина. Инактивация MC1-рецептора влечет за собой синтез феомеланина взамен эумеланина. При мутации в гене *MC1R*, из-за потери функции MC1-

Ген *MC1R* человека демонстрирует высокий полиморфизм, что связано с процессом адаптации и приводит к разнообразию уровней пигментации кожи. Отсутствие полиморфизма в данном гене наблюдается у населения Африки, что является результатом естественного отбора и характеризуется повышенной активностью MC1-рецептора для более высокой продукции эумеланина. В противоположность этому, дисфункциональный вариант полиморфизма гена *MC1R*, который широко распространен у населения Европы для компенсации сниженного УФ-индуцированного синтеза витамина D в высокоширотных регионах, приводит к синтезу феомеланина.



Фенотип, характерный для мутации гена *MC1R* (бледная кожа, рыжие волосы и множественные веснушки на участках кожи, подвергавшихся интенсивному воздействию солнечного излучения)

В последнее время накопилось много данных о том, что полиморфизм гена *MC1R*, характеризующийся синтезом феомеланина, является самостоятельным, не зависящим от УФ-облучения фактором, повышающим риск развития меланомы кожи, что объясняется способностью феомеланина образовывать РФК и сильно истощать запасы глутатиона (феомеланин содержит серосодержащее ароматическое кольцо), что, в свою очередь, разрушает ДНК и снижает уровень антиоксидантной активности клеток.



Конкаридный невус, который является разновидностью пограничного невуса. С разрешения PCDS (www.pcids.org.uk)

рецептора, продукция эумеланина не может произойти, в результате чего продуцируется феомеланин. Таким образом, лица с наследственными мутациями в гене *MC1R* очень чувствительны к воздействию солнечного излучения, и при воздействии указанного фактора на коже образуются веснушки. Другими словами, в отличие от пигментных пятен, которые образуются в результате гиперплазии меланоцитов, веснушки не возникают в результате гиперплазии меланоцитов, а появляются благодаря локальной аккумуляции феомеланина на участках кожи, которые интенсивно подвергаются воздействию солнечного излучения. Несмотря на слабый потенциал пенетрации наследственных мутаций в гене *MC1R*, их широкая распространенность дает основание предполагать, что в развитии семейной меланомы кожи данные мутации ответственные в большей части случаев, чем наследственные мутации в гене *CDKN2A*.

Пигментная ксеродерма представляет собой наследственно-генетическое расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), проявляющееся характерной сухостью и фоточувствительностью кожи (буквальный перевод названия – *пигментная сухая кожа*), преждевременным старением клеток эпидермиса (см. глава 2). Вследствие этих расстройств в коже происходят патологические изменения по стадиям – воспаление, неоднородная (пестрая) атрофия, гиперкератоз и злокачественная опухоль (рак кожи, меланома кожи). В возникновении заболевания основную роль играет дефект в системе репарации ДНК – в эксцизионной репарации нуклеотидов (*nucleotide excision repair*

NER) в результате наследственных мутаций в нижеследующих генах. Другими словами, при пигментной ксеродерме система репарации ДНК не способна репарировать пораженные солнечным излучением гены в клетках кожи, так как, в отличие от здоровых людей, у больных пигментной ксеродермой указанная система дефектная. Вследствие упомянутого дефекта в системе репарации ДНК в геноме происходят мутации, которые приводят к преждевременному старению клеток кожи и канцерогенезу. Несмотря на то, что существуют 8 генов – *XPI* (*XPA*, 9q22.33), *ERC3* (*XPB*, 2q14.3), *RAI14* (*XPC*, 3p25.1), *ERCC2* (*XPB*, 19q13.32), *DDB2* (*XPE*, 11p11.2), *ERCC4* (*XPD*, 16p13.12), *ERCC5* (*XPG*, 13q33.1) и *POLH* (*XPV*, 6p21.1), дефекты в которых ассоциируются с пигментной ксеродермой, в половине случаев указанной болезни ответственны дефекты в двух генах – в генах *XPA* и *XPC*. Пигментная ксеродерма создает чрезвычайно большой риск не только для развития рака кожи, но и для развития меланомы на участках кожи, подвергающихся воздействию солнечного излучения (данное расстройство повышает риск развития меланомы кожи в 1000 раз). Меланома кожи развивается в более молодом возрасте у больных пигментной ксеродермой (средний возраст больных – 22 года) по отношению к общему населению. Следует отме-

Неvus Unna, являясь одним из вариантов дермальных невусов, представляет собой мягкое полиподное образование с веррукозной поверхностью светло-коричневого или темно-коричневого цвета. *Неvus Unna* в основном обнаруживается на шее, туловище и конечностях, и патологически ограничивается в дилататорной и перифолликулярной дерме. *Неvus Unna* имеет потенциал малигнизации.

Неvus Miescher является одним из вариантов приобретенных меланоцитарных дермальных невусов, представляющих собой гладкий, куполообразный невус. *Неvus Miescher* обнаруживается на нижней части лица, и при данном невусе меланоциты клеточным образом инфильтрируют адвентициальную и ретикулярную дерму.

Неvus по типу затмения (eclipse naevus) имеет смуглый центр с неровным периферийным ободом более темного цвета. *Неvus* по типу затмения в основном обнаруживается на туловище, но нередко наблюдается и у детей на коже волосистой части головы. Данный вариант невуса тоже имеет риск малигнизации.

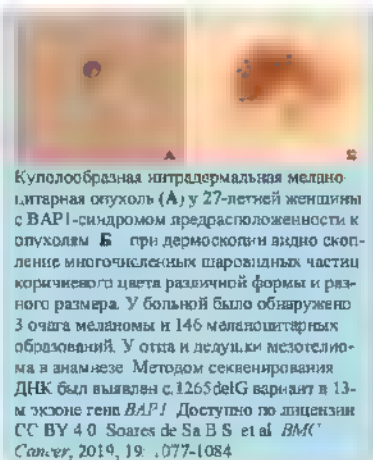
Риск развития меланомы кожи у больных пигментной ксеродермой в 2000 раз выше по отношению к общему населению в возрасте моложе 20 лет. Первый очаг меланомы кожи у больных пигментной ксеродермой обнаруживается на 33 года раньше (рак кожи на 58 лет) по сравнению с общим населением. Khan S G et al. (2009) сообщают про больную пигментной ксеродермой в возрасте 27 лет, у которой к этому возрасту развилось 7 очагов БКР, 62 очага ПКР и 13 очагов меланомы кожи. У больной была выявлена наследственная мутация в гене *XPC*. Первый очаг рака кожи у больной был обнаружен в возрасте 3 лет. Miri-Allabad Gh & Asgarzadeh L. (2020) описывают мальчика с пигментной ксеродермой в возрасте 6 лет, у которого 3 месяца назад удалили гистологически подтвержденную меланому кожи не леве

тять, что всего 40% больных данным расстройством доживают до третьего десятка жизни, хотя описаны больные, дожившие до 50 лет

PTEN-ассоциированный синдром гамартм и опухолей включает в себя некоторые родственные состояния – синдром Cowden, синдром Bannayan-Riley-Ruvalcaba, синдром Proteus и болезнь Lhermitte-Duclos у взрослых. Как видно из названия, данные состояния возникают в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Ген *PTEN* (*phosphatase and tensin*, другие названия данного гена: *MMAC1* или *TEP1*) обеспечивает инструкцией при синтезе собственного энзима, который действует как супрессор опухолевого роста и существует почти во всех тканях организма. Синдром Cowden (синдром множественных гамартм), который встречается редко, наследуется по аутосомно-доминантному типу (см. главы 21, 23, 34) и характеризуется множественными гамартомами и злокачественными опухолями (в основном раком молочной железы, щитовидной железы и тела матки). Риск развития меланомы при синдроме Cowden и синдроме Bannayan-Riley-Ruvalcaba в среднем достигает 6%.

BAP1-синдром предрасположенности к опухолям развивается в результате наследственных мутаций в гене *BAP1* (3p21.1) и характеризуется развитием определенных злокачественных опухолей во многих органах (тип наследования аутосомно-доминантный). Ген *BAP1* (*BRCA-associated protein 1*) кодирует протеин, называемый убиквитин карбоксил терминал гюролаза *BAP1*. Указанный протеин действует как деубиквитиназа, другими словами, убирает убиквитин из некоторых протеинов. «Очищение» убиквитина от некоторых протеинов с помощью *BAP1* предоставляет им возможность контролировать рост и деление клеток. Считается, что протеин *BAP1* действует как супрессор опухолевого роста. При наследственных мутациях в данном гене синтезируется слишком короткий протеин *BAP1*, который не способен функционировать нормально, что приводит к развитию злокачественных опухолей. Люди с наследственными мутациями в данном гене имеют высокий риск развития некоторых доброкачественных (невуса Spitz) и злокачественных (меланомы кожи, увеальной меланомы, БКР кожи, светлоклеточного рака почки, злокачественной мезотелиомы, аденокарциномы легкого, холангиокарциномы) опухолей. Данный синдром также называют синдромом *COMMON* (*cutaneous and ocular melanoma and atypical melanocytic proliferation with other internal neoplasms* – синдром меланомы кожи и глаза, и атипической меланоцитарной пролиферации с другими новообразованиями внутренних органов). У людей с данным синдромом развивается более чем одну первичную опухоль. Злокачественные опухоли, сопровождающие данный синдром, характеризуются более агрессивным клиническим течением.

Убиквитин – один из самых распространенных белков в животной природе (отсюда и название: англ. *ubiquitous* – присутствующий везде). Он синтезируется во всех эукариотических клетках – от дрожжей до человека, а у человека – от клеток кожи до нейронов. Считается, что убиквитин играет роль в прикреплении убиквитина к белкам, является «поцелуем смерти» для белков. Действительно, одна из форм убиквитина является маркером деградации выполняющих свою функцию или «поломанных» белков. Другими словами, убиквитин является молекулярной «меткой смерти».



Куполообразная интрадермальная меланодисплазия (А) у 27-летней женщины с *BAP1*-синдромом предрасположенности к опухолям. Б – при дермоскопии видны скопления многочисленных шаровидных частиц коричневого цвета различной формы и различного размера. У больной было обнаружено 3 очага меланомы и 146 меланодисплазийных образований. У отца и дедушки мезотелиома в анамнезе. Методом секвенирования ДНК был выявлен с.1265delG вариант в 13-м экзоне гена *BAP1*. Доступно по лицензиям CC BY 4.0 Soares de Sa B S et al. *BMJ Cancer*, 2019, 19: 1077-1084.

Меланома при синдроме *Werner* развивается не только на коже, но также и в глазном яблоке, глотке, пищеводе, параназальных синусах и носовой полости (сконхазальная меланома) и на большой губе. До 10% случаев меланомы при данном синдроме может наблюдаться на слизистой оболочке, 50-55% случаев – на голове и шее, чаще всего в виде сконхазальной меланомы. Другими словами, меланома при синдроме *Werner* довольно часто развивается на участках тела, которые не подвергаются воздействию солнечного излучения. Следует отметить, что сконхазальная меланома наблюдается у общего населения в возрасте 60-80 лет, тогда как у больных синдромом *Werner* в возрасте (в среднем) 48 лет.

Синдром *Werner (progeria)* развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций в гене *RLCQL2 WRN* (8p12-p11.2), наследуется по аутосомно-рецессивным типу и характеризуется преждевременным старением (см. главы 2, 34, 37, 38). Ген *RLCQL2 WRN* кодирует RecQ-хеликазы ДНК. Причина преждевременного старения не ясна. В литературе до сих пор описано 1200 случаев синдрома *Werner*, 80% которых обнаружено в Японии. В Японии частота гетерозиготных случаев (носительство одного мутированного гена) составляет примерно 1 случай на 100 людей. Симптомы синдрома *Werner* проявляются в возрасте 10 лет и включают в себя катаракту, характерные дерматологические патологии (плотную и атрофичную кожу), «птичье» лицо, короткий рост, преждевременную седину волос, истончение волос на голове.

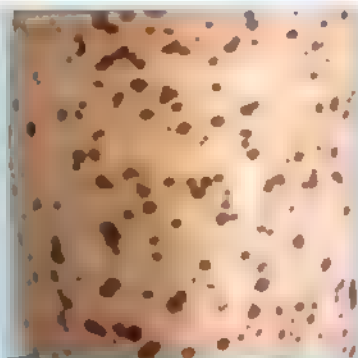
Больные синдромом *Werner* (примерно каждый четвертый больной) очень склонны развивать злокачественные опухоли, включая рак щитовидной железы, рак кожи, меланому, саркомы мягкой ткани и костей, гематологические злокачественные заболевания. Неэпителиальные злокачественные опухоли у больных синдромом *Werner* наблюдаются в 2 раза чаще, чем эпителиальные, тогда как у общего населения данное соотношение составляет, соответственно, 1:10.

Синдром *Noonan с лентицизмом (синдром LEOPARD)* является очень редким наследственным расстройством (в литературе опубликовано примерно 200 случаев по всему миру) и характеризуется необыкновенной структурой лица, коротким ростом, сердечными пороками (в виде стеноза легочной артерии, сегитального дефекта, гипертрофической кардиомиопатии или тетрады Fallot), проблемами кровообращения, мальформациями скелета и множественными лентиго, и другими манифестациями (см. глава 44). Упомянутый синдром является вторым после синдрома *Noonan* в группе «нейро-кардио-фасцио-кутанеальных» синдромов. Причиной данного синдрома являются мутации в гене *PITPN11* (12q24.13) в 80-85% случаев, в гене *RAF1* (3p25.2) – в 10% случаев, в генах *BRAF1* (7q34) и *MAP2K1* (15q22.31) – в редких случаях. Данный синдром является наследственным расстройством и передается по аутосомно-доминантному типу.

Как указано выше, раньше данное расстройство называлось синдромом *LEOPARD*, который является аббревиатурой основных признаков болезни: лентиго (*lentigenes*), электрокардиографических аномалий проводимости (*electrocardiographic conduction anomalies*), окулярного гипертелоризма (*ocular hypertelorism*), пульмонарного стеноза (*pulmonary stenosis*), аномалии гениталий (*abnormalities of genitalia*), задержка роста (*retardation of growth*), сенсорно-нервных нарушений слуха (*sensorineural deafness*). Следует отметить, что при отсутствии лентиго дифференциро-



Меланомы левой носовой полости у 54-летней больной синдромом *Werner*. Спусти 10 месяцев меланома развилась в правой носовой полости. У больной меланома правой большой половой губы, левой подошвы и левой пятки в анамнезе. В возрасте 26 лет у больной была выявлена аменорея, в возрасте 37 лет – двусторонняя катаракта. У младшей сестры тоже меланома левой носовой полости в анамнезе. Брат тоже страдает от данного синдрома. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Kadowaki Y. et al. *Case Rep Otolaryngol*, 2017, Article ID 9361612.



Множественные лентиго на нижних конечностях у 28-летнего больного синдромом *LEOPARD*. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Sarkozy A. et al. *Orphanet J Rare Diseases*, 2008, 3: 13-20.



Невус лентиго. С разрешения pcds.org.uk

вать синдром LEOPARD от других «нейро-кардио-фасио-кутанеальных» синдромов часто представляется невозможным.

Лентиги при синдроме LEOPARD представляют собой плоские, темно-коричневые пятна, рассеянные в основном на лице, шее и верхней части тела, которые оставляют слизистую оболочку интактной. Как правило, лентиги появляются в возрасте 4-5 лет и числятся тысячами до подросткового возраста, независимо от воздействия солнечного излучения. Гистологически лентиги представляют собой скопления меланина в дерме и в других эпидермальных слоях, с повышением числа меланоцитов.

По данным, в первые месяцы жизни диагноз клинически может предполагаться на основании 3 основных признаков: характерных черт лица (дисморфизм лица и ушей) в 90-100% случаев, гипертрофической кардиомиопатии (примерно в 90% случаев) и кожных «пятен от кофе с молоком» (в 75% случаев). Следует отметить, что «пятна от кофе с молоком» появляются до развития лентиги, в основном в первом году жизни. У больных синдромом Noonan с лентигиозом выше риск развития лейкемии, нейробластомы и мепаномы.

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *RBI* (13q14.2). Кодированный геном *RBI* протенин представляет собой отрицательный регулятор клеточного цикла (см.: главы 37, 38, 44). Активная гипофосфорилированная форма протенина прикрепляется к транскрипционному фактору E2F1. Таким образом, мутация в данном гене приводит к потере функции соответствующего протенина, что способствует развитию определенных злокачественных опухолей. У лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе риск развития других злокачественных опухолей – саркомы костей и мягких тканей, рака мочевого пузыря, рака легкого, меланомы кожи и др. очень высок (примерно в 20-30 раз выше). Меланома кожи является одной из самых распространенных злокачественных опухолей у больных, излеченных от наследственной ретинобластомы, спустя >30 лет после диагноза ретинобластомы. Наследственные мутации в данном гене образуют меланому по пути *TNK4A-CDK4/6-RB* и повышают риск развития данной злокачественной опухоли в 4-20 раз.

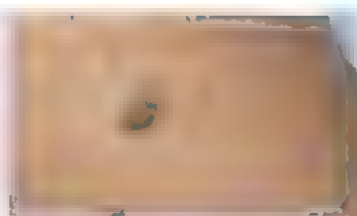
Атаксия телеангиэктазия развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3) и является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, характеризующимся мозжечковой атаксией (она является отличительным признаком данного расстройства и наблюдается у 97% соответствующих больных), окулярной телеангиэктазией, иммунным дефектом и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей. Для расстройства

Невус лентиги представляет собой не-большой плоский невус темно-коричневого или черного цвета, чаще с бледной каймой. В отличие от веснушки, не исчезает в зимнее время. Невус лентиги имеет риск малигнизации. Люди с множественными невусами лентиги напоминают фенотип деопарда.



Множественные лентиги и «пятно от кофе с молоком» у 28-летней больной синдромом LEOPARD. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Sarkozy A. et al. *Orphanet J Rare Diseases*, 2008, 3: 13-20.

К невусам, которые не перерождаются в меланому, относятся *синий невус*, *пестрый прыг* и *интерстициальный невус*. Благодаря тому, что такие невусы располагаются в более глубоком слое кожи, они не могут подвергаться интенси-вному воздействию ультрафиолетового излучения, они не перерождаются в меланому.



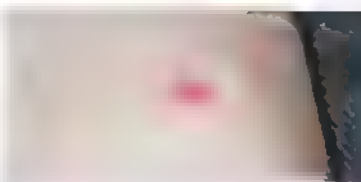
Синий невус. С разрешения PCDS (www.pcds.org.uk)

Синий невус располагается глубоко в дерме и состоит из разных комбинаций овальных и веретенообразных дендритических клеток. Цвет объясняется *эффектом Tyndall*, согласно которому световые лучи с длинными волнами селективно поглощаются дермальным меланином и синие лучи с короткими волнами отражаются, придавая глубокому невусу синий цвет.

также характерны «пятна от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) и гиперпигментированные пятна. Ген *ATM* обеспечивает инструкции при синтезе специфического протеина, который находится в ядре клеток и участвует в контроле деления клеток и темпа деления. Упомянутый протеин также играет важную роль в развитии и активности элементов нервной и иммунной систем. Кроме того, АТМ-протеин участвует в опознавании повреждений в спирали ДНК и координирует процессы восстановления дефектов в спирали ДНК, активируя энзимы, которые «чинят» эти дефекты. Наследственные гетерозиготные мутации в гене *ATM* наблюдаются у 0,5-1% восточного населения. Лица с наследственными мутациями в данном гене имеют в 100 раз выше риск развития злокачественных опухолей (особенно лимфоидных опухолей) по отношению к общему населению. В последние годы было доказано, что наследственные мутации в данном гене также значительно повышают риск (в 2-5 раз) развития рака молочной железы (см.: глава 21). У 40% лиц с атаксией-телеангиэктазией могут развиваться меланоцитные невусы, которые, в свою очередь, имеют большой риск для малигнизации (риск малигнизации меланопигментных невусов особенно высок у больных атаксией-телеангиэктазией).

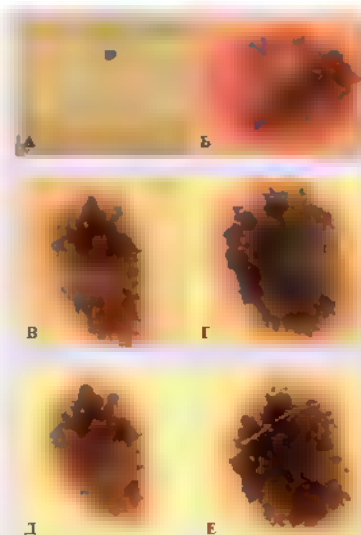
Синдром *Li-Fraumeni* в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1), который является геном-супрессором опухолевого роста (см.: глава 17, 37). Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными опухолями, поэтому также называется синдромом *SBLA*, что означает разновидности основных опухолей, ассоциирующихся с данным синдромом, – саркомы, рака молочной железы, опухолей головного мозга, лейкемии и опухолей надпочечника (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). В онкологический спектр данного синдрома также входят многие другие злокачественные опухоли, в том числе рак легкого, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак почки и т.д. Меланома кожи является спорным компонентом онкологического спектра синдрома *Li-Fraumeni*, хотя в последнее время накопились много клинических случаев, подтверждающих данную ассоциацию.

Наследственные мутации в гене *MDM2* (12q15) характеризуются склонностью у женщин (не у мужчин) к развитию меланомы кожи в более молодом возрасте (в возрасте моложе 50 лет). Ген *MDM2* кодирует протеин *MDM2*, который является убиквитин лигазой E3, находящейся в ядре клеток. Протеин *MDM2* деградирует протеины супрессоры опухолевого роста *p53* и *Rb* путем убиквитинизации. Более высокая активность протеина *MDM2*, вызванная мутациями в соответствующем гене, способствует развитию определенных злокачественных опухолей, включая меланому



Neve Spitz. С разрешения (www.pcids.org.uk)

Neve Spitz чаще обнаруживается у детей (70% случаев) в возрасте <20 лет) с бледной и светлой кожей (соответственно, с I и II фототипом кожи, согласно классификации Fitzpatrick) и располагается в основном на лице и на конечностях. У взрослых наблюдается редко. *Neve Spitz* имеет красновато-коричневый цвет и характерный куполообразный вид. Темные варианты таких невусов называются пигментированным невусом *Spitz*. Данные невусы быстро увеличиваются в размерах. Несмотря на то, что вначале они демонстрируют высокий темп роста в размерах, в дальнейшем годами остаются неизменными, иногда исчезают без следа.



Семейная меланома у 28-летних сестер-близняшек с синдромом *Li-Fraumeni* – на нижних конечностях (у обеих) и подпальцевой области (у одной) (A, Б и В, соответственно). У больных *wt* ген *CDKN2A*. С разрешения Chavedoni P et al. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97: 720-723

Наследственные мутации в данном гене (тип наследования – аутосомно-рецессивный) создают более высокий риск для развития меланомы кожи, чем светлая кожа и легкое обжигание на солнце

Окулокутанеальный альбинизм, ассоциированный с мутациями в генах *TYR* (*OCA1*, 11q14.3) и *TYRP1* (*OCA3*, 9p23), может стать причиной предрасположенности к развитию наследственной меланомы (см.: глава 2). Ген *TYR* кодирует медьсодержащий фермент тирозиназу, который катализирует продукцию меланина в меланоцитах. Ген *TYRP1* кодирует белок TYRP1 (протеин 1, связанный с тирозиназой), который вовлекается в стабилизацию тирозиназы и в модуляцию ее активности. TYRP1 также влияет на пролиферацию и смерть меланоцитов. Следует отметить, что самый распространенный тип окулокутанеального альбинизма – это *OCA1* (50%), причиной которого являются наследственные мутации в гене *TYR* (тип наследования – аутосомно-рецессивный).

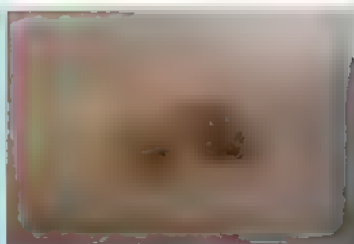
Наследственные мутации в гене *ASIP* (20q11.22) могут характеризоваться предрасположенностью к развитию наследственной меланомы (тип наследования – аутосомно-рецессивный). Ген *ASIP* (ген *Agouti*) кодирует белок сигнала *Agouti*, который контролирует качество пигментации волос и действует как ингибитор α -меланоцит-стимулирующего гормона. При мутациях в гене *ASIP* продуцируется аномальный белок *ASIP*, что может сопровождаться повышением риска развития меланомы кожи.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития меланомы кожи

- расовая принадлежность
- меланомы кожи в персональном или в семейном анамнезе
- рак кожи в персональном анамнезе
- иммунное расстройство
- пересадка солидного органа или стволовых клеток в анамнезе
- обжигание на солнце в анамнезе
- социально-экономическое состояние

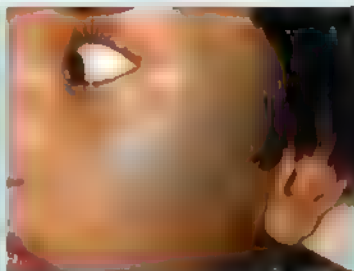
В США 98-2% случаев меланомы обнаруживаются у светлокожих людей несмотря на то, что светлокожие люди составляют 77-3% всего населения данной страны.

У лиц с меланомой кожи в анамнезе риск развития нового очага меланомы в 10 раз выше в сравнении с теми, кто не имеет данного анамнеза. Риск развития нового очага меланомы составляет 1-2% в течение первого года, 2-4% – в течение 5 лет и продолжает оставаться высоким в течение 20 лет после диагноза меланомы кожи. Риск развития третьего очага меланомы кожи (у лиц, с двумя очагами меланомы



Эпидермальный невус. С разрешения www.peds.org.uk

Эпидермальный невус представляет собой гамартоматозное разрастание кератиноцитов. В 50% случаев данные невусы обнаруживаются сразу после рождения или развиваются в раннем детстве. Данные новообразования обнаруживаются в основном спорадически, но могут ассоциироваться с аномалиями развития. Эпидермальные невусы называются «органодными», когда в нем выделяются компоненты, придающие коже (себорейный, фолликулярный, апокринный), «не органодными» или «кератиноцитарными» – когда имеют эпидермальную дифференциацию.



6-летняя девочка с диспластическим невусом. С разрешения: Sara A. Bandhopadhyay D. *Indian Pediatrics* 2014; 51: 510

кожи в анамнезе) составляет 15% в течение первого года, 31% — в течение 5 лет. Меланома кожи в семейном анамнезе ассоциируется с повышением риска развития данной опухоли в 2 раза. Риск развития второго или третьего очага меланомы кожи особенно высок у тех, у кого данный анамнез сочетается с другими факторами риска — семейным анамнезом, соответствующими фенотипами кожи, наличием множественных меланоцитарных невусов и т. д.

Рак (БКР или ПКР, кожи в анамнезе тоже ассоциируется с высоким риском развития меланомы кожи

У лиц с **иммунными расстройствами**, особенно с Т-клеточной недостаточностью, риск развития меланомы кожи выше. Данный риск также высок у больных СПИДом.

Трансплантация солидного органа или стволовых клеток в анамнезе ассоциируется с повышением (в 3-6 раз) риска развития меланомы кожи. Это связано с регулярным применением иммунодепрессантов (циклоспорина, такролимуса, сиролимуса) после пересадки органов.

Обжигание на солнце в анамнезе ассоциируется с высоким риском развития меланомы кожи. Риск особенно высок у тех, кто пережил данное состояние в детстве.

Социально-экономическое состояние может влиять на риск развития меланомы кожи. По данным Американского Онкологического Общества, показатель заболеваемости меланомой кожи в развитых странах в 12-13 раз выше по отношению к малоразвитым странам.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития меланомы кожи

- витилиго

Витилиго — это аутоиммунное состояние, при котором иммунная система организма атакует против собственных меланоцитов кожи. Деструкция пигментных клеток приводит к развитию белых пятен на коже, губах и гениталиях. Иногда на некоторых участках (на бровях, в волосистой части головы и т. д.) волосы тоже вовлекаются в процесс, и появляются белые волосы (*poliosis*). Нередко витилиго проявляется на коже вокруг невуса (см. выше). Данные подтверждают, что риск рака кожи и меланомы кожи примерно в 3 раза ниже у лиц с витилиго.

Пути снижения риска развития меланомы кожи

Каждый человек имеет риск развития меланомы кожи, который зависит от некоторых факторов: подвергания воздействию солнечного излучения, числа меланоцитарных невусов на коже, фенотипа кожи и семейного анамнеза.

С начала своей деятельности в 1979 г. Фонд Злокачественных Опухолей Кожи (США) рекомендовал использование солнцезащитных кремов. Применение солнцеза-

Nevus Ota (*nervus fuscescens ophthalmomaxillaris*) представляет собой гамартоматозное разрастание дермальных меланоцитов и развивается в результате задержки меланоцитов на своем пути из невралгического гребня. Невус Ота наблюдается в зоне иннервации глазной и максиллярной ветвей *V trigemini* и типично проявляется в виде постоянной, пестрой гиперпигментации темно-синего или шиферно-серого цвета благодаря эффекту Tyndall. Невус Ота бывает врожденным или может проявиться позже, и в 80% случаев обнаруживается у женщин, в 95% случаев наблюдается односторонне.

Nevus Ito (*nervus fuscescens acromiodeltoideus*) схож с невусом Ота во всех аспектах (включая патогистологический аспект), кроме области распределения на теле. Распределение невуса Ito соответствует кожным ветвям *V. supraclavicularis posterior* и *V. brachialis cutaneus lateralis*. Другими словами, невус Ito на боковых сторонах шеи, плечах, верхних конечностях, в подмышках и дельтовидных областях.



Обширное монгольское пятно у новорожденного. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Tay Sameer Haven F.T., Inamadar A.C. *ISRA Dermatol*, 2014, Article ID 360590

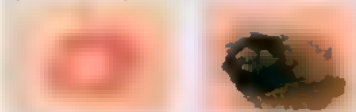
Монгольские пятна являются вариантом меланоматоза (как невус Ота и невус Ito, но с меньшей плотностью меланоцитов) и наблюдается у детей в первые недели жизни, чаще находится на ягодицах и на нижней части спины, реже на туловище и конечностях. В основном наблюдается у людей с темной кожей (азиатов, индийцев) и исчезает со временем.

щитных кремов само по себе не может снизить данный риск полностью, поэтому необходимо соблюдать и другие ниже-следующие важные меры

- при высокой интенсивности солнечного излучения на открытом воздухе всегда следует пользоваться тенью,
- по мере возможности избегать загораения в солнечных ваннах и соляриях,
- избегать обжигания на солнце;
- следует использовать головные уборы, которые затеняют лицо (широкополые шляпы, бейсболки), и солнцезащитные очки,
- в сезон с высокой интенсивностью солнечного излучения при пребывании на открытом воздухе следует использовать солнцезащитные кремы. С этой целью более целесообразно использовать кремы с солнцезащитным фактором (SPF – *sun protection factor*) – SPF-15 или выше. Для сравнения следует сказать, что у темнокожих американцев цвет кожи может обеспечивать SPF до 13.4. Данный крем надо намазывать на открытые участки кожи за 30 минут до выхода на открытый воздух (в соотношении 2 столовые ложки на всю поверхность кожи). При долгом пребывании на открытом воздухе (особенно при потении) или при плавании в бассейне повторять намазывание крема через каждые 2 часа;
- самостоятельное обследование раз в месяц всей поверхности кожи;
- лицам с высоким риском развития меланомы (особенно со множественными меланоцитарными невусами или пигментной ксеродермой) следует обследоваться у специалиста раз в год.
- экзешизию атипических невусов можно проводить в случае их серьезных изменений или если упомянутые невусы проявились в возрасте старше 40 лет. Следует отметить, что нет необходимости в удалении всех меланоцитарных невусов, которые не подверглись серьезным изменениям.
- пигментная ксеродерма – неизлечимое заболевание. Достаточно защищаться от солнечного излучения по вышеизложенным рекомендациям. Пребывание на открытом воздухе следует снизить до минимума в солнечные периоды (детей с пигментной ксеродермой называют «ночными детьми»), но в случаях строгой необходимости носить солнцезащитные очки и специальную солнцезащитную одежду (см.: глава 2) и применить кремы с SPF >50. Продукты, богатые β-каротином, тоже могут быть полезными в снижении риска у соответствующих больных

Для обнаружения меланомы кожи на ранних стадиях применяют ABCDE признаки.

A (*asymmetry*) – невус асимметричен по проводимой срединной линии



B (*border*) – контуры невуса не гладкие,



C (*color*) – цвет невуса не однородный



D (*diameter*) – диаметр невуса более 6 мм.

E (*elevation*) – возвышение невуса над поверхностью кожи со временем

Невусы Sutton, синие невусы, эпидермальные невусы, невусы Spitz не требуют специального лечения. Достаточно применять солнцезащитные кремы. Депигментированный участок кожи вокруг невуса Sutton особенно чувствителен к воздействию солнечного излучения. Эпидермальные невусы во многих случаях исчезают самостоятельно в детском периоде.

ГЛАВА

4

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ГУБЫ

Рак губы — это разновидность карциномы кожи, которая развивается из эпителия красной каймы губ. Рак губы принято описывать в контексте рака СОПР, и в 10-20% случаев рак СОПР развивается на губах. Указанный рак в основном (в 90-95% случаев) наблюдается на нижней губе. Рак верхней губы встречается в 12-20 раз реже, чем рак нижней губы, и наблюдается чаще у женщин. Несмотря на то, что заболеваемость раком губы резко снизилась в последние три десятилетия, указанная опухоль составляет 0,6% всех злокачественных новообразований в США. В 2012 году по всему миру было зарегистрировано около 23 700 новых случаев рака губы (см.; глава 5 для статистики в 2020 г.). При этом показатель заболеваемости данным раком составил 0,3 (0,4 у мужчин, 0,2 у женщин) случая на 100 000 населения в год.

Рак губы встречается в основном у светлых мужчин старше 45 лет (средний возраст больных составляет примерно 66 лет). Примерно 85% случаев рака губы наблюдается в данной возрастной группе. Несмотря на это, представители всех типов кожи имеют риск развития рака губы. Указанный рак в 3-13 раз чаще наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами. Этот факт, вероятно, связан с тем, что подвергание воздействию солнечного излучения в связи с профессиональной деятельностью сочетается с курением и алкоголем чаще у мужчин, нежели у женщин.

Раку губы более подвержены жители сельской местности, а также сторожи, рыбаки и представители других профессий, проводящие много времени на открытом воздухе. Скорее всего, это связано с более интенсивным и длительным воздействием агрессивных внешних факторов при сельскохозяйственных работах, связанных с частым пребы-

Рак губы в большинстве случаев развивается на наружном контуре красной каймы губ и почти всегда (в 95%) наблюдается в варианте плоскоклеточного рака (чаще всего высокодифференцированного). Рак нижней губы в основном локализуется в середине расстояния от средней точки губы до комиссуры губ.

Базальноклеточный рак губы наблюдается крайне редко, и рак верхней губы в основном наблюдается в данном варианте.

Красная кайма губ (особенно нижней губы) подвергается воздействию факторов риска как для рака СОПР (употребление табачных продуктов, регулярный прием алкоголя), так и для рака кожи (солнечное излучение).

В 2012 году самый высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в Ожандии (13,5 новых случаев на 100 000 населения в год), в Северной Америке (12,7 100 000) и в Европе (12 100 000).

Эпидемиологическая разница между показателями заболеваемости раком нижней и верхней губы указывает на то, что канцерогенез различен для упомянутых двух разновидностей рака.

ванием на открытом солнце, под действием ветра и других метеорологических факторов.

Факторы риска для развития рака губы

- подвержение воздействию солнечного излучения
- подвержение воздействию радиоактивного излучения
- курение и употребление табачных изделий
- хроническая иритация (метеорологическая, механическая, термическая, химическая)
- регулярное употребление алкоголя

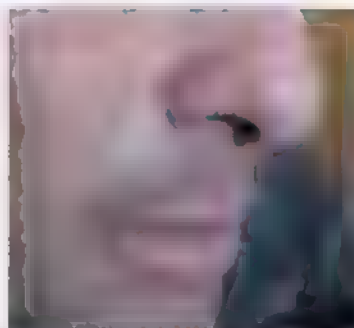
Кумулятивное подвержение воздействию солнечного излучения (актинической радиации) играет основную роль в развитии рака губы. Указанный фактор предшествует развитию рака губы в 90% случаев. Предрасположенность красной каймы губ к развитию раку обусловлена тем, что в ней отсутствует пигментный слой, который защищает от актинической радиации. По указанной причине выше риск развития рака губы у населения, которое живет близко к экватору. Причина того, что рак несравнимо чаще наблюдается на нижней губе, чем на верхней, также объясняется действием указанного фактора.

Роль курения в развитии разных опухолей разной локализации была подтверждена многочисленными исследованиями. При вдыхании сигаретного дыма происходит не только контакт слизистой оболочки и красной каймы губ с канцерогенами (см. глава 10), но также и местное воздействие высокой температуры, оказывающее повреждающее влияние на эпителий губ. Такое синергетическое действие еще больше повышает риск развития рака губы. Другими словами, при курении табака красная кайма губ подвергается двойной «атаке» — воздействию горячего сигаретного дыма и входящих в его состав канцерогенных веществ. При курении красная кайма губ быстро теряет влагу и высыхает, что провоцирует появление микротрещин, развитие хронического хейлита. В этом плане курительная трубка и мундштук, подвергая губы термическому и механическому воздействию, создают больший риск в сравнении с сигаретами.

Употребление *насвая* (наса) — некурительного табачного изделия тоже ассоциируется с высоким риском развития рака не только для слизистой оболочки полости рта, но и для губ. В некоторых странах (в странах Юго-Восточной Азии) для этой цели широко применяют *бетель* (изготавливается из листьев вечнозеленого многолетнего растения рода *Перец*), который тоже имеет канцерогенный эффект (см. глава 5).

В развитии рака губы значительную роль играет *хроническая иритация* факторами разного рода. К этим факторам относятся длительное воздействие неблагоприятных метеорологических (ветра, резких колебаний температуры

Заболеваемость раком нижней губы в последнее время имеет тенденцию снижаться, что объясняется тем, что люди все больше осведомлены о причинах данного рака и о пользе протектантов (губных бальзамов и солнцезащитных кремов) в снижении риска.



30-летний больной с актиническим пороке-ратозом носа с ПКР нижней губы, чья деятельность по роду профессии проходит под открытым небом. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Scharqwe Kh.E., Al-Jalabi W. K. *Am J Dermatol (enrol)*, 2019; 8 (4): 6. 65

По данным эпидемиологических исследований, уровень риска развития рака губы зависит как от времени, проведенного на открытом воздухе, так и от кумулятивного подвержения воздействию актинической радиации в течение жизни, и при этом второй фактор примерно в 3 раза сильнее первого.

Рак, развивающийся на коммисуре губ, имеет самый неблагоприятный прогноз в сравнении с карциномой, развивающейся на других частях нижней губы.

воздуха), механических (кариозных зубов, острых краев зубов, плохо подобранных зубных протезов, зубного камня, прикусывание губ, аномалий прикуса, давления курительной трубки, мундштука, папирос и сигарет, пирсинга), термических (горячей пищи, курительной трубки, мундштука, папирос и сигарет), химических (сигаретного дыма и сигаретной смолы, которые являются коктейлями разнородных химических канцерогенов, мышьяка, продуктов перегонки нефти) факторов.

Данные о роли злоупотребления алкоголем в развитии рака нижней губы, в отличие от карциномы СОПР, противоречивы. Но большинство исследований подтверждает роль регулярного приема алкоголя в повышении риска рака губы.

По данным, радиотерапия, проведенная по поводу карцином головы и шеи, повышает риск развития рака губы

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака губы

- *болезнь Bowen*
- *бородавчатый предрак*
- *ограниченный предраковый гиперкератоз*
- *хейлит Manganotti*
- *лейкоплакия губы*
- *кератосакантима губы*
- *папиллома губы*
- *кожный рог губы*
- *актинический хейлит*
- *постлучевой хейлит*
- *хронические хейлиты*
- *хронические трещины губы*
- *опоясывающий лишай (Herpes zoster)*
- *заражение HPV*
- *системный кризис вальчанка*
- *красный плоский лишай*

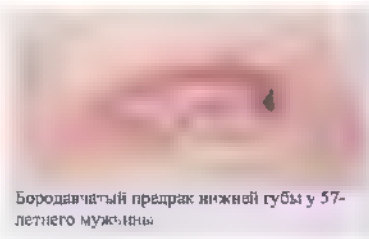
Почти у всех больных возникновению рака губы предшествуют предраковые состояния и различные фоновые процессы красной каймы губ. Иногда рак губы развивается на фоне нормальной, здоровой красной каймы.

Болезнь Bowen представляет собой внутриэпителиальную плоскоклеточную карциному, которая у нелеченых может прогрессировать в ПКР (см.: глава 2). Основной причиной болезни Bowen на губе является хроническое воздействие воздействию солнечного излучения.

Бородавчатый предрак губы доброкачественное образование с высоким потенциалом злокачественности, которое обычно проявляется на красной кайме нижней губы. Болелют чаще мужчины в возрасте 40 лет и старше. Выглядит как безболезненный узелок полушаровидной формы с



Рак левой коммиссуры (стрелка) губ 6 лет спустя после радиотерапии (60 Гр) по поводу рака правой коммиссуры губ у 72-летней женщины. Больная не курящая и не употребляет алкоголь. Более того, на участке лейкоплакии (), окружающей СОПР была подтвержден неизлечимый рак. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ima.zumi T et al. Clin Case Rep Rev, 2018, 4 (5): 1-3



Бородавчатый предрак нижней губы у 57-летнего мужчины

бородавчатой поверхностью, диаметром до 15 мм. Цвет очага варьируется от бледно-розового до застойно-красного. Одной из характерных особенностей бородавчатого предрака является то, что узелок сверху покрыт трудноудаляемыми серыми чешуйками, которые не снимаются при поскабливании. Бородавчатый предрак локализуется только на красной кайме (в основном нижней губы), не распространяясь на кожу лица или слизистую оболочку полости рта. Следует отметить, что узелок располагается на неизменной красной кайме. Пальпация узелка безболезненна, основание не уплотнено.

Указанное предраковое заболевание очень часто и очень быстро превращается в рак. Для малигнизации достаточно всего 1-2 месяца.

Ограниченный предраковый гиперкератоз патология, которая представляет собой ограниченный участок ороговения полигональной формы с ровной поверхностью и наблюдается только на красной кайме губы. Ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губы является облигатным предраком. Возникает наиболее часто у лиц мужского пола старше 40 лет.

Пораженный участок обычно имеет серовато-белый цвет, чаще погружен в слизистую оболочку красной каймы, но может и возвышаться. Его форма – неправильный многоугольник, размеры – около 1,0-1,5 см. Соседние ткани красной каймы обычно не воспалены. На участке поражения постепенно образуются мелкие чешуйки, и в дальнейшем его поверхность покрывается тонкими трудно снимаемыми (плотно сидящими) чешуйками. При поскабливании удалить их не удается. Фоновые изменения отсутствуют. При пальпации уплотнение не определяется. Течение ограниченного предракового гиперкератоза довольно медленное, нередко несколько лет. Для озлокачествления ограниченного предракового гиперкератоза характерны усиление процесса ороговения, появление эрозии и уплотнения в области основания элемента. Необходимо отметить, что данное предраковое заболевание может достаточно длительное время не трансформироваться в рак губы. Малигнизация может наступить и через 5-6 месяцев после появления элементов поражения. Характерным признаком преинвазивного гиперкератоза является то, что клинические проявления трансформации в рак отстают от гистологических признаков. То есть внешние изменения появляются через некоторое время после малигнизации новообразования.

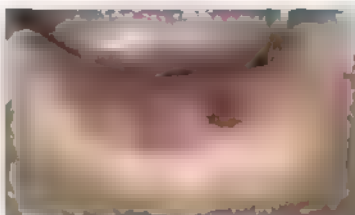
Хейлит Manganotti (абразивный хейлит) – облигатное предраковое состояние нижней губы. Встречается обычно у пожилых (>50 лет) мужчин. В развитии хейлита Manganotti существенное значение имеют связанные с возрастом трофические изменения и снижение регенеративных способностей тканей красной каймы губы. В результате этого, в ответ на воздействие разных раздражителей (механических,

Основными признаками злокачественного перерождения бородавчатого предрака являются:

- быстрый рост поражения
- инфильтрация на соседние ткани
- появление эрозии и язв на поверхности образования
- кровоточивость при пальпации или спонтанное кровотечение,
- уплотнение основания очага поражения
- усиление процесса ороговения

Ограниченный предраковый гиперкератоз губы наблюдается чаще, чем бородавчатый предрак. В отличие от других облигатных предраковых патологий губ (от бородавчатого предрака и хейлита Manganotti) ограниченный предраковый гиперкератоз часто наблюдается также у лиц молодого возраста. Процесс озлокачествления при ограниченном предраковом гиперкератозе идет медленнее, чем при бородавчатом предраке. Гистологически характерна очаговая пролиферация клеток шиповидного слоя.

Существует мнение о том, что ограниченный предраковый гиперкератоз и абразивный хейлит Manganotti могут являться разновидностями хронического, скорее всего, актинического (соларного) хейлита. В первом случае очаг хронического хейлита характеризуется локальным ороговением гиперкератозом, во втором случае в присутствии predisposing факторов (гипо- и гипертония, расстройство органов пищеварительной системы, способствующих нарушению регенеративной способности эпителия красной каймы губ) происходит абразивный процесс.



Хейлит Manganotti у 68-летнего мужчины

химических, физических) начинается вялый деструктивный, абразивный процесс, который приводит к развитию хейлита Manganotti (*cheilitis abrasiva praescansiosa Manganotti*). Особенную роль в развитии хейлита Manganotti играет дефицит витамина А. Нарушения метаболических процессов и разные гастроинтестинальные дисфункции также считаются предрасполагающими факторами.

Хейлит Manganotti проявляется одной или несколькими эрозиями ярко ясного цвета. Обычно эрозия располагается на боковых участках губы, реже в центре или у угла рта. Эрозия имеет овальную или неправильную форму с гладкой, как бы полированной поверхностью насыщенно-красного цвета. Контуры эрозии нерегулярны и не имеют отчетливых границ. Она располагается поверхностно, иногда покрыта плотно сидящей кровянистой или серозной коркой, удаляющейся с трудом, при этом возникает небольшая кровоточивость. Эрозии, не покрытые корками, не склонны к кровоточивости. Эрозии при хейлите Manganotti обычно безболезненны или слабо болезненны. Иногда они возникают на фоне небольшого воспаления, отличающегося нестойкостью. Уплотнение тканей в основании и вокруг эрозии обычно не наблюдается. Хейлит Manganotti отличается вялым и упорным течением (иногда эрозия сохраняется в течение многих месяцев), плохо поддается лекарственной терапии. Эрозии иногда спонтанно эпителизируются, но спустя некоторое время появляются вновь на тех же или на других местах. Сроки эпителизации эрозий при хейлите Manganotti могут варьировать от 3 месяцев до 2 лет. Окружающие ткани красной каймы воспалены.

Как упомянуто выше, хейлит Manganotti является облигатным предраковым состоянием. Среди всех облигатных предраковых заболеваний губ удельный вес хейлита Manganotti составляет 13%. Длительность течения хейлита Manganotti до его преобразования в рак индивидуальна. Может наступить быстрое озлокачествление процесса (через 4-6 месяцев), у других больных оно наступает через 5-7 лет после начала заболевания.

Лейкоплакия представляет собой поражение слизистой оболочки или красной каймы губ очаговым ороговением многослойного плоского эпителия (см. глава 5). Выделяют *веррукозную* и *плоскую лейкоплакию*. В отличие от плоской лейкоплакии, *веррукозная лейкоплакия* относится к факультативным предраковым состояниям (см. глава 5). Лейкоплакия красной каймы губ наблюдается в основном у мужчин (4:1) в возрастной категории от 40 до 70 лет, злоупотребляющих алкоголем, курящих и носящих зубные протезы. Лейкоплакия губы у курильщиков наблюдается в 6 раз чаще по сравнению с некурящими.

У 8% мужчин старше 70 лет и у 2% женщин того же возраста наблюдается оральная лейкоплакия. Упомянутая патология встречается всего у 1% мужчин до 30 лет. Необ-

Клинические признаки, указывающие на возможное начало перерождения в рак при хейлите Manganotti

- появление уплотнения в основании и во круг эрозии;
- сосочковые разрастания на ее поверхности;
- кровоточивость после легкой травматизац ии;
- появление ороговения (гиперкератоза) по периферии эрозий



Предраковая веррукозная лейкоплакия нижней губы (в сочетании с лейкоплакией) (ОНП) у 46-летнего больного, у которого курение биди 5-6 раз в день в течение 5-20 лет) в анамнезе. Достопно по лицензии CC BY 4.0 Hassan Sh A. et al. *J Oral Health Dent*, 2019, 2(1): 107-110

ходимо отметить, что веррукозная лейкоплакия сопровождается курением в 30% случаев, но частота курения значительно велика в случаях плоской лейкоплакии. По данным различных наблюдений, трансформация веррукозной лейкоплакии в рак (в плоскоклеточный рак или в веррукозную карциному) происходит в 3-20% случаев. 5% случаев веррукозной лейкоплакии губ перерождается в рак в течение 5 лет. Множественная пролиферативная веррукозная лейкоплакия имеет очень большой риск (70%) трансформации в рак. Классическими признаками перерождения в рак являются изъязвление, индурация, кровотечение и опухолевое разрастание.

Плоская лейкоплакия характеризуется резко очерченными с зубчатыми краями участками ороговения эпителия серовато-белого цвета без утолщения в основании, не возвышающимися над окружающей слизистой оболочкой и напоминающими пленку, которая снимается нелегко. Белый или сероватый цвет очагов лейкоплакии обуславливается цветом кератина. В отличие от веррукозной лейкоплакии, плоская лейкоплакия не сопровождается атипией клеток и не является предраковым состоянием, а относится к фоновым процессам для развития карциномы губы (см. выше).

Большую роль в развитии лейкоплакии губы играет курение (*лейкоплакия курильщиков*). Оно обусловлено воздействием химических веществ табачного дыма и термического фактора (особенно регулярного прижигания губы, происходившего при полном выкуривании сигареты), а также хронической травматизации губы сигаретой или мундштуком трубки. Употребление бездымных табачных продуктов (насвая, бетель) повышает риск развития оральной лейкоплакии примерно в 25 раз. Причиной лейкоплакии могут быть хронические хейлиты. Красный плоский лишай, повреждающий губы, может привести к развитию лейкоплакии на красной кайме губ. Персистирующий оральный кандидоз тоже может сопровождаться лейкоплакией кандидозной лейкоплакией. Вероятно, определенную роль в развитии лейкоплакии имеют наследственные факторы, так как она с наибольшей частотой наблюдается у больных с врожденными дискератозами. Дефицит витамина А и группы В может привести к снижению устойчивости слизистых оболочек к внешним раздражающим факторам, тем самым способствовать развитию лейкоплакии.

Кератоакантома губы представляет собой доброкачественное образование полушаровидной, округлой формы, выступающее над поверхностью губ. В возникновении кератоакантомы играют разного рода раздражители: химические, механические, термические, радиационные (ультрафиолетовое излучение) и вирусы (HPV). Наблюдались семейные случаи множественной кератоакантомы, которые не исключают роль генетической предрасположенности в возникновении упомянутых образований в определенных



Плоская лейкоплакия нижней губы. До ступно по лицензии CC BY 3.0 Vieira da Silva M A., Caldeira P C Binary system of grading epithelial dysplasia in oral leukoplakias. In: K. Tonissen (ed). *Carcinogenesis* IntechOpen, 2013. 25-42.

Оральные лейкоплакии (включая лейкоплакии губы) имеют следующие особенности:

- лейкоплакия у женщин имеет большую склонность к малигнизации;
- лейкоплакия, сохраняющаяся на долгое время или не поддающаяся лечению, более склонна к озлокачествлению;
- лейкоплакия у некурящих людей более склонна к малигнизации;
- гомогенная лейкоплакия более склонна к рецидивированию и малигнизации;
- лейкоплакия с дисплазией тяжелой степени имеет большую склонность к малигнизации.



Кератоакантома верхней губы. С разрешения © Dharam Ramrani. Webpatho.orgy (www.webpatho.orgy.com).

случаях (см. глава 2). Обычно наблюдается у людей старше 50 лет, как правило, на незащищенных от влияния внешней среды участках кожи (в 80-85% – на голове и лице). Возникновение кератоакантомы у молодых лиц до 20 лет считается редкостью. Мужское население в 4 раза чаще страдает от кератоакантомных новообразований в сравнении с женщинами.

Кератоакантомы имеют западение в центре, которое заполнено роговыми массами. Под роговыми массами имеется язва, которая никогда не кровоточит и не имеет отделяемого. Узел желто-коричневого или розового цвета, плотный, растет очень быстро. Зачастую самопроизвольно рассасывается через 3-6 месяцев. В 5-6 % случаев процесс может трансформироваться в плоскоклеточный рак. Но такие случаи происходят только при полном отсутствии лечения.

Папиллома губы – доброкачественное опухолевидное образование, которое имеет вид сосочка на узком или на широком основании, мягкой или плотной консистенции, от светлого до темно-коричневого цвета. Нередко папилломы наблюдаются множественными. В таких случаях принято говорить о папилломатозе. Папилломы могут возникать в любом возрасте, однако чаще встречаются у людей старшего возраста (средний возраст – 35 лет), как у женщин, так и у мужчин. Развитие папилломатоза в старшем возрасте нередко связано с физиологическим ксерозом, который значительно повышает травматизацию кожных покровов и риск заражения HPV.

Папиллома представляет собой самое распространенное доброкачественное поражение СОПР. Оральная папиллома в 12% случаев наблюдается на нижней губе. Причиной папиллом в основном является папилломавирус человека (HPV6, HPV11, HPV32), так как в 50% случаев папиллома губы ассоциируется с HPV. Следует отметить, что ассоциация HPV с раком губы составляет 30-45%. Как указано во главе 2, HPV нестойк во внешней среде, поэтому заражение происходит лишь при прямом контакте. Беспорядочные половые связи, случайные поцелуи приводят к заражению. Курение, авитаминоз, иммунодефициты, беременность являются предрасполагающими факторами, способствующими тому, что при их сочетании с HPV происходит поражение (см.: глава 2).

Папиллома выглядит как сосочковое разрастание с шероховатой и ворсинчатой поверхностью, диаметром от 1 мм до 2 см, которое выступает над окружающей тканью и внешне напоминает цветную капусту. Цвет папилломы может не отличаться от цвета кожи, но в большинстве случаев они имеют цвет от белого до коричневого. Белесоватый оттенок папиллома приобретает при усиленном ороговении. У больных с иммунодефицитом папилломатоз может принимать распространенный характер. Из-за того, что папиллома

Кератоакантома представляет собой доброкачественную, быстро растущую эпителиальную неоплазию, которая развивается из эпителия себо-гlandулярной порции волосяных фолликулов. Из-за клинической и гистологической схожести с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой некоторые авторы придерживаются мнения о том, что кератоакантома является плоскоклеточной карциномой низкой градации.



Инвертированная папиллома нижней губы, прогрессирующая в ПКР у 72-летнего мужчины. У больного также инвертированная папиллома правой гайморовой пазухи. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Yildirim V et al. *J Med Case Rep*, 2016, 10: 341-343.

Как упомянуто в тексте, папиллома губы чаще ассоциируется с HPV6 и HPV11, реже HPV32. В отличие от первых двух типов, резервуаром которых является генитальный тракт, HPV32 является оральным вирусом (генитальный тракт является резервуаром всех мукозальных типов HPV, кроме HPV11 и HPV32). HPV32 также вызывает фокальную эпителиальную гиперплазию (болезнь Heck), которая поражает в основном губы и наблюдается у детей и подростков среди аборигенов Америки (у индейцев и нинитов), особенно женского пола (см.: глава 5). У населения европеоидной расы данное заболевание встречается крайне редко. Папиллы при фокальной эпителиальной гиперплазии имеют цвет окружающей нормальной слизистой оболочки и отличаются от папилломы губы отсутствием выраженных поверхностных выступов в виде сосочка.

имеет строму, которая содержит в себе сосуды, при ее травматизации возможны кровотечения

Папиллома губы - это необратимое новообразование, которое обладает склонностью прогрессировать и может перерождаться в карциному губы. Появление болезненности и уплотнение ее основания указывают на перерождение ее в рак

Кожный рог представляет собой ограниченный участок гиперплазии эпителия кожного покрова с сильно выраженным гиперкератозом, имеющий вид рогового выступа. Факторы, способствующие развитию рака губы, могут привести к возникновению кожного рога губы

Кожный рог нередко возникает на красной кайме губ, обычно у людей в возрасте 60-70 лет. Поражается значительно чаще нижняя губа, нередко фоном служат различные патологические процессы (красная и туберкулезная волчанка, лейкоплакия и др.). В большинстве случаев имеется один кожный рог, но могут встречаться два и больше. Очаг поражения на губах четко ограничен, имеет диаметр до 10 мм. Основа кожного рога может быть плоской, узелковой или кратерообразной. От нее отходит конусообразный или цилиндрический выступ, напоминающий рог, цвет которого колеблется от светло-бежевого до коричнево-серого (или коричневого с желтоватым оттенком), длиной до 1 см, плотной консистенции, безболезненный. Кожный рог образован из компактного кератина. Кожный рог - это патология, длящаяся годами и часто перерождающаяся в рак (в 20-40% случаев). Клинически нелегко отличить доброкачественный процесс от поражения, перерождавшегося в рак. Начало его злокачественной трансформации проявляется воспалением, болезненностью, уплотнением и кровоточивостью вокруг основания и усилением ороговения (см., глава 2).

Актинический хейлит - это одна из разновидностей хронического хейлита, причиной которого является хроническое повреждение воздействию солнечного излучения. Слой эпителия на красной кайме губ тоньше и менее пигментированный по сравнению с окружающей кожей, что обуславливает уязвимость эпителиального покрова красной каймы губ к солнечному излучению. Актинический хейлит является аналогом актинического кератоза. Различия состоят только в том, что первое развивается на красной кайме губ, второе - на открытых участках кожного покрова. Актинический хейлит еще известен как «губа фермера» или «губа моряка»

В 90% случаев поражается нижняя губа. Чаще всего актинический хейлит наблюдается у светлокотких и курящих. Актинический хейлит характеризуется диффузной или неоднородной сухостью, уязвимостью и потерей эластичности красной каймы губ, чешуйчатыми папулами и бляшками на ней. По мере прогрессирования процесса эпителиальный покров красной каймы губы атрофируется и становится



Кожный рог (3 × 1 см) левой коммиссуры губ у 45-летнего мужчины. На основании удаленного кожного рога патогистологически была подтверждена веррукозная карцинома. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Kumar S et al. *Case Rep Oncol Med*, 2014. Article ID 518372



Клинические варианты актинического хейлита с разной клинической манифестацией. А - сухость и шелушение на поверхности нижней губы. Б - бляшка и очаг белого цвета на поверхности нижней губы. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Oliveira M, Ganda A M et al. *Int J Clin Med*, 2014, 5: 1337-1344

гладким. На фоне указанных изменений иногда наблюдается отечность губы, трещины и эрозии красной каймы губы, потеря демаркационной линии между красной каймой и окружающей кожей.

Актинический хейлит в основном наблюдается у людей старше 50 лет (м.ж. – 3:1), которые проводят много времени на открытом воздухе в связи с особенностями своей профессии. Обычно такие люди вспоминают обожженные солнцем губы с детства, к тому же часто имеют еще актинический кератоз на открытых участках кожи.

Актинический хейлит является преканцерозным состоянием. В случае несвоевременного и неэффективного лечения процесс может переродиться в болезнь Bowen (внутриэпителиальный рак) или в рак губы (в 6-10% случаев). Признаками злокачественной трансформации являются наличие устойчивой язвы и фокальная болезненность.

Постлучевой хейлит – это одна из разновидностей хронического хейлита, который развивается после подвергания воздействию радиоактивного излучения или после радиотерапии в области головы и шеи. Постлучевой хейлит может развиваться в любом возрасте и обычно сочетается с постлучевым стоматитом. В развитии постлучевого стоматита и хейлита играет роль не только прямой эффект радиоактивного излучения, но и ксеростомия, которая является последствием побочного эффекта радиоактивного излучения.

Хроническая трещина губ – часто встречающаяся патология, при которой возникает нарушение целостности поверхности красной каймы губы, а также углов рта. Хроническая трещина губы в 4-5 раз чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами и может появляться у лиц всех возрастных групп.

Трещины губ возникают вследствие следующих причин: анатомической особенности (наличия глубокой складки посередине губы), хронической травматизации губ (патологическими зубами, элементами ортопедических или ортодонтических конструкций, вредными привычками в виде облизывания губ и прикусывания), воздействия климатических факторов (солнечного излучения, ветра, низкой температуры), которые приводят к сухости губ, а также курения, гиповитаминоза А и группы В.

Трещина нередко представляет собой клиническое проявление хронического хейлита и инфекции HSV1 (*herpes simplex virus-1*). У многих больных хроническая трещина быстро заживает, у некоторых она долго не заживает и часто обостряется. Когда в трещинах развивается инфекция, процесс заживления затягивается. В случае длительного течения по краям трещины может развиваться лейкоплакия.

Хронические трещины, которые трудно поддаются лечению, иногда могут перерождаться в рак. Признаками

По сравнению с кожей, которая отражает 5-10% и благодаря меланину поглощает около 70% ультрафиолетовых лучей, красная кайма губ менее защищена от ультрафиолетовой иррадиации из-за более тонкого эпителиального и рогового слоев, меньшего количества меланина, меньшей секреции сальных и потовых желез, что делает ее более уязвимой для повреждающего эффекта солнечной радиации. В связи с тем, что более большая поверхность нижней губы подвергается воздействию солнечного излучения, актинический хейлит и, следовательно, рак губы несравнимо чаще обнаруживается на нижней губе. Актинический хейлит в 2.5 раза повышает риск развития ПКР губы. От начала интенсивного подвергания солнечному излучению до развития ПКР губы проходит 20-30 лет.

Хронические хейлиты могут возникать как самостоятельные заболевания или как клинический симптом различных заболеваний. В зависимости от причин хронические хейлиты делятся на *актинический, постлучевой, glandулярный* (в результате врожденного или приобретенного разрастания и инфицирования малых слюнных желез), *фрактурный или артифициальный* (в результате навязчивых привычек – облизывания, засасывания губ), *аллергический или атолический или аутоиммунный* (причина до конца не выяснена), *гиповитаминозный* (особенно при дефиците витамина В₂), *экзематозный* (в связи с экзематозным процессом), *инфекционный, гранулематозный* (причина не известна), *плазмноклеточный хейлит* (причина не известна) и *хейлит острого периода протекания* (при красном плоском лишаях, псориазе и т.д.). При отсутствии своевременного лечения и длительном течении хронические хейлиты могут подвергаться процессу малигнизации.

озлокачествления являются уплотнение краев трещины, разрастания на ее дне

Роль заражения *HPV* в развитии рака губы связана с образованием кератоакантомы и папилломы губы (см. выше)

Истинная красная волчанка является аутоиммунным заболеванием, которое в ряде случаев поражает и губы. По современным представлениям, болезнь развивается в результате сенсибилизации к различным инфекционным факторам (вирусам, вызывающим корь, грипп А и В, парагриппы, цитомегаловирусу, *EBV*, *HPV* и т.д.) и неинфекционным (курению, солнечному излучению, холоду и т.д.), что приводит к образованию циркулирующих антител и иммунных комплексов, которые являются основным патогенетическим звеном. Имеются неопровержимые аргументы о генетической предрасположенности к системной красной волчанке и о роли гормональных факторов. Чаще всего заболеванием страдают молодые женщины до 30 лет. Мужчины болеют системной красной волчанкой редко (м/ж 1:5). Другими словами, около 90% больных системной красной волчанкой составляют женщины в возрасте 20–40 лет. Заболеваемость составляет примерно 20–40 случаев на 100 000 населения в год. По сравнению с людьми европейской расы заболевание в несколько раз чаще наблюдается у чернокожего населения.

Различают три формы красной волчанки: *острую, подострую и хроническую (дискоидную)*. При всех формах могут поражаться красная кайма губ и СОПР. Хроническая форма характеризуется относительно неагрессивным клиническим течением. При хронической красной волчанке достаточно часто поражается красная кайма губ (приблизительно в 10% случаев). На красной кайме губ различают 4 клинические разновидности красной волчанки, *типичную, без клинически выраженной атрофии, эрозивно-язвенную и глубокую*. Из этих клинических форм, с онкологической точки зрения, особый интерес заслуживает эрозивно-язвенная форма. Эрозивно-язвенная форма красной волчанки на красной кайме губ проявляется резко выраженным воспалительным очагом ярко-красного цвета, который отечен, с эрозиями и трещинами и покрыт кровавистозной корочками. По периферии очага поражения определяются гиперкератоз в виде чешуек и атрофия. Эрозивно-язвенная форма хронической красной волчанки на красной кайме губ может перерождаться в рак губы, в связи с чем эту разновидность относят к факультативному предраку.

Красный плоский лишай – это аутоиммунное заболевание, которое развивается в результате атаки Т-клеток на неизвестные протенины, существующие в кожных и слизистых кератиноцитах (см. глава 5). Предрасполагающими факторами являются различные раздражители, стрессовые



ГКР нижней губы у 40-летней больной дискоидной красной волчанкой. Больная в течение 6 лет наблюдается дерматологом по поводу красной волчанки нижней губы и нижних конечностей. Больная не курит, а не принимает алкоголь. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Dalia B A et al. *Our Dermatol Online*, 2019, 10 (4): 376–378



Эрозивное и атрофическое повреждение нижней губы у больной красным плоским лишаем. Больная также имеет рубцовое повреждение вульвы. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Nico M.M. et al. *J Clin Exp Dermatol*, 2015, 6: 6–9

(физические или эмоциональные), инфекционные (на месте кожного поражения после *Herpes zoster*, в результате предполагаемой антигенной модификации на поверхности кератиноцитов, связанной с HCV), аллергические (к различным металлическим зубным протезам, хинину, хинидину и т.д.), механические (на месте чесания) и генетические факторы

Красный плоский лишай – это распространенное заболевание, так как один из ста человек в течение жизни болеет красным плоским лишаем. Приблизительно в 10% случаев красного плоского лишая повреждаются губы. Заболевание в основном встречается в возрасте старше 40 лет. Красный плоский лишай обычно повреждает нижнюю губу, но нередко поражаются обе губы. Заболевание проявляет симптоматику только при язвенной и рубцовой формах. Эрозивная форма характеризуется сильной болью, рубцовая форма – атрофией и рубцеванием, что нередко приводит к микростомии. Красный плоский лишай поражает только красную кайму, никогда не вовлекается в процесс окружающая кожа. Длительно продолжающаяся эрозивная форма красного плоского лишая иногда может привести к развитию рака губы. Риск особенно высок у курильщиков.

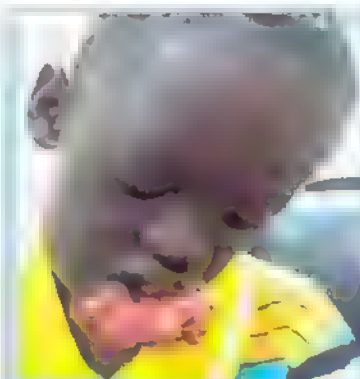


Плоскоклеточная карцинома, развившаяся на фоне атрофического участка нижней губы у больного красным плоским лишаем. Случай Marcello Menta Nico (20.5). С разрешения Nico M M

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака губы

- пигментная ксеродерма

Пигментная ксеродерма представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), характеризующееся характерной сухостью (буквальный перевод заболевания – *пигментная сухая кожа*), фоточувствительностью кожи и преждевременным старением клеток эпидермиса (см.: главы 2, 3). Вследствие этих расстройств появляются патологические изменения – воспаление, пестрая гиперпигментация и бланшированные участки, десквамация, атрофия, гиперкератоз и злокачественная опухоль (рак кожи, меланома кожи) на участках кожи, подвергающихся воздействию солнечного излучения. Данное расстройство развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций в одном из 8-ми генов *XPA* (XPA, 9q22-33), *ERCC3* (XPB, 2q14-3), *RAD4* (XPC, 3p25-1), *ERCC2* (XPD, 19q13-32), *DDH2* (XPE, 11p11-2), *ERCC4* (XPF, 16p13-12), *ERCC5* (XPG, 13q33-1) и *POLH* (XPV, 6p21-1). Мутации в указанных генах приводят к наследственному дефекту в системе репарации ДНК (в эксцизионной репарации нуклеотидов), которая восстанавливает ДНК, пораженную в результате воздействия ультрафиолетового излучения. 75% больных пигментной ксеродермой, диагностирующейся в возрасте 0.5-3 года. Больные пигментной ксеродермой имеют более высокий риск развития рака губы и языка (кончика языка) наряду с раком кожи и меланомой кожи.



ГКР нижней губы у 7-летнего африканского мальчика с пигментной ксеродермой. Родители ребенка имеют кровное родство. С разрешения S. Karger AG, Basel. M et al. Case Rep Dermatol, 2016, 8, 311-3. 8.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака губы

- иммунодефицитное состояние

У лиц с иммунодефицитным состоянием выше риск развития рака губы. Больные, перенесшие пересадку почки, имеют в 30 раз выше риск развития рака губы по отношению к общему населению. Примечательно, что у больных после пересадки солидных органов риск развития орофарингеального рака не повышается. У больных с HIV-инфекцией риск развития рака губы значительно выше.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака губы

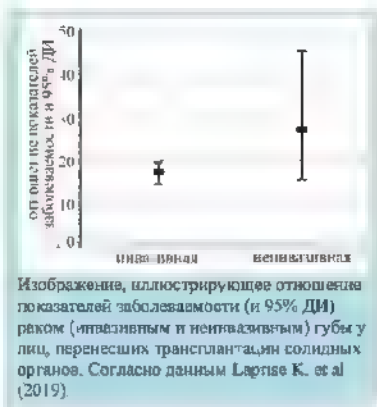
Не известны

Пути снижения риска развития рака губы

Несмотря на то, что каждый человек имеет риск развития рака губы, указанная опухоль несравнимо чаще наблюдается у определенной группы людей, которые интенсивно подвергаются воздействию соответствующих канцерогенных факторов и имеют предраковые заболевания. Таким образом, для снижения риска развития рака губы необходимо устранить или ослабить воздействие канцерогенных факторов и своевременно лечить предраковые заболевания.

Следующие меры могут снизить риск развития рака губы:

- применение солнцезащитных кремов и индифферентных мазей у лиц, подвергающихся длительному воздействию неблагоприятных метеорологических факторов (работающих на открытом воздухе) и чья профессия ассоциируется с их вредным воздействием на губы,
- диета, богатая бета-каротином, витамином Е и витамином С,
- отказ от вредных привычек (курения, употребления жевательных смесей, раздражающих красную кайму губ) и устранение вредно действующих факторов внешней среды
- соблюдение гигиенических мер, санация полости рта, адекватное протезирование,
- лечение предраковых состояний и фоновых заболеваний красной каймы губ



ГЛАВА 5

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Данная карцинома занимает 17-е место среди всех злокачественных новообразований по всему миру. Показатель заболеваемости раком СОПР по всему миру составляет примерно 3 (4 у мужчин, 2 у женщин) новых случая на 100 000 населения в год. В 2020 году по всему миру было зарегистрировано 377 713 новых случаев (вместе с раком губы, который составляет 10-20% соответствующих случаев) упомянутого рака (в ЕС – 39 766), что составило примерно 2% всех злокачественных опухолей.

Рак СОПР у мужчин наблюдается в 2-3 раза чаще в сравнении с женщинами по всему миру (примерно в 5 раз чаще в Центральной и Восточной Европе, в 15 раз – в Северной Африке, Восточной Азии и Океании). В регионах с высокой заболеваемостью, где интенсивность соответствующих канцерогенных факторов высока и представители обоих полов подвергаются воздействию указанных факторов одинаково, рак СОПР наблюдается у обоих полов с одинаковой частотой. Самый высокий показатель заболеваемости данным раком наблюдается в возрасте 30-70 лет, и у женщин наблюдается на 10 лет позже, чем у мужчин.

Две трети случаев рака СОПР обнаруживается в развивающихся странах. Одна треть всех случаев данного рака по всему миру приходится на долю Индии. Самый высокий показатель заболеваемости (примерно 10-11 новых случаев на 100 000 населения в год) наблюдается в Папуа-Новой Гвинее, в Мальдивской Республике, Шри-Ланке и Пакистане. Самая низкая заболеваемость данным раком наблюдается в Восточной Азии, в Северной и Западной Африке. Данная карцинома у мужчин составляет третью самую частую злокачественную опухоль в малоразвитых странах.

Рак СОПР включает в себя рак языка, рак неба, рак небных миндалин, рак слизистой оболочки щеки, рак десны, рак слизистой оболочки дна ротовой полости и т.д.

В 95% случаев рак СОПР наблюдается в варианте плоскоклеточного рака. В остальных случаях могут встречаться и следующие редкие гистологические варианты:

- базалоидный и плоскоклеточный рак
- аденоиднокистозный рак,
- аденоидный плоскоклеточный рак,
- веррукозный рак,
- папиллярный плоскоклеточный рак,
- веретеннообразный (саркоматоидный) рак

Самый низкий показатель заболеваемости раком СОПР наблюдается также в Океании и Юго-Восточной Европе.

Заболееваемость раком СОПР выше у темнокожих людей по сравнению со светлокочим населением. Это объясняется возможными различиями в социальных, культурных и социально-экономических особенностях.

В 2020 г. зарегистрировано 177 757 случаев смерти от данных карцином по всему миру (13,735 – в ЕС), что составило 1,8% случаев смерти от всех злокачественных опухолей.

Факторы риска для развития рака слизистой оболочки полости рта

- курение и употребление других табачных изделий
- употребление марихуаны
- регулярное употребление алкогольных напитков
- подвержение воздействию определенных химических канцерогенов
- заражение HPV
- дентальные проблемы
- неполноценная диета

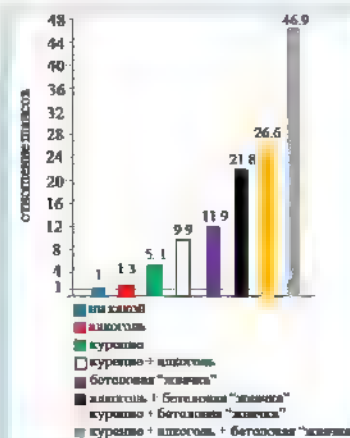
Основные химические канцерогены, которые играют важную роль в развитии рака СОПР, связаны с курением и употреблением алкогольных напитков. Оба фактора являются самостоятельными канцерогенами в развитии упомянутого рака. Примерно 75% случаев рака СОПР развивается вследствие подвержения воздействию данных факторов. В отдельности каждый из этих двух факторов повышает риск развития упомянутого рака в 3-9 раз, но в сочетании – примерно в 100 раз.

Сигара, трубка, мундштук повышают риск развития рака СОПР так же, как сигарета. Наряду с этими формами табак употребляется также в других «бездымных» табачных изделиях, особенно в Индии и Южной Азии. *bidi* (*beedi* или *bidi*) – это тонкие, небольшие азиатские сигареты, которые представляют собой нарезанные листья необработанного табака с примесью трав, завернутые в лист *карманделевского черного дерева* (*Diospyros melanoxylon*, на хинди называется *tendu*). Биди очень популярно среди сельского и бедного городского населения. Концентрация никотина, смолы и других токсических веществ выше в дыме биди по отношению к другим табачным продуктам, что обуславливает высокий риск рака СОПР у лиц, употребляющих биди.

Курение *chutta* (одной из разновидностей сигары, которая короткая, внешне грубая и изготавливается кустарно из недосушенных листьев табака) обратной стороной, когда зажженный конец сигары помещается в рот (употребляется в Индии и Южной Азии), ассоциируется с высокой частотой рака неба. Следует отметить, что в других случаях рак очень редко развивается на небе.

В последние десятилетия наблюдается значительное снижение заболеваемости раком СОПР в Азии, Северной Америке, Австралии, Южной и Западной Европе.

Наоборот, в последние десятилетия наблюдается значительное повышение заболеваемости в Северной и Восточной Европе, что объясняется продолжающейся табачной эпидемией.



Отношение шансов по многофакторной логистической регрессии для факторов риска рака СОПР. Согласно данным Lin W-J et al., 2011.

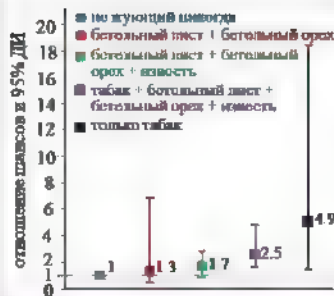
Табачные изделия некурительного способа содержат наряду с никотином также более 30 различных химических канцерогенных веществ (из них самое сильное – это табакоспецифические нитрозамины). Человек, употребляющий накурительный табак, получает то же количество никотина, как при курении. Несмотря на то, что производители некурительного табака часто утверждают, что данный продукт помогает бросить курить, нет научных данных, подтверждающих заявления такого рода. Наоборот, употребление некурительного табака вызывает никотиновую зависимость, что в большинстве случаев приводит к курению.

В некоторых странах табак еще употребляется бездымным способом в различных вариантах

Употребление насвай (наса) - табачного изделия бездымного (некурибельного) способа употребления - тоже создает большой риск для развития рака СОПР и рака губ. Основными составляющими компонентами насвай являются табак и гашёная известь. Гашёная известь используется для того, чтобы позволить активным веществам проникнуть в кровеносную систему через слизистую оболочку. Также в состав продукта могут входить растительное масло и приправы для улучшения вкуса. Фабрично насвай не изготавливается. Его производство организуется в домашних условиях. При изготовлении насвай в качестве щёлочи вместо гашёной извести может применяться зола растений, куриный помет или верблюжий кизяк. Таким образом, содержащаяся в насвае и других смесях гашёная известь, табак, зола или помет являются довольно сильными канцерогенами. Насвай закладывают в рот, стараясь не допустить попадания на губы, которые в таком случае покрываются волдырями. Следует отметить, что насвай в основном производится и употребляется в странах Центральной Азии (исключение составляет Туркмения, где с 2008 года производство и употребление запрещено), где он пользуется огромной популярностью. По данным Республиканского Онкологического Центра Узбекистана, более 80% больных с диагнозом «рак СОПР и гортани» употребляли насвай.

В некоторых странах (в странах Юго-Восточной Азии) для этой цели широко применяют *бетель* (изготавливается из листьев вечнозелёного многолетнего растения *пальмы Betel* из рода *Перец*). На «бетелевую жвачку» сверху насыпают бетельный орех (*Areca nut* - семья *пальмы Areca*), который растолчен или тонко нарезан на ломтики. По вкусу в состав «бетелевой жвачки» добавляют еще другие ингредиенты, в том числе табак. Несмотря на то, что бетельный орех является канцерогеном, добавка табака еще сильнее повышает канцерогенный эффект. «Бетелевая жвачка» употребляется уже несколько тысячелетий как традиция. Эта своеобразная жвачка помещается во рту между щекой и десной, и начинается медленный процесс жевания. 200-400 млн населения по всему миру употребляют бетель. На Тайване почти 85% больных раком СОПР употребляли бетель.

В развитых странах (в странах Скандинавии, США) популярен *снафф* как табак бездымного способа употребления, который представляет собой размельченный до состояния крупной пудры табачный лист. Существуют два вида снаффа: *сухой* (европейский) - это нюхательный табак, обычно очень мелко измельчен (до состояния пудры). Сухой снафф может быть как неароматизированным, так и ароматизированным, содержащим добавки камфоры, ментола, ванили, вишни, апельсина, эвкалипта и др., *влажный*



Отношение шансов для развития рака СОПР в зависимости от привычки жевать различные табачные и бетелевые «жвачки». Согласно данным Nirmala C J et al. (2018)



Изображение, иллюстрирующее динамику потребления бетельного ореха (в мг на душу населения) и показателем заболеваемости (оральный рак) и смертности от него (на 100 000 населения в год) с 1979 по 2014 гг. на Тайване. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Chen P H et al. *BioMed Res Int* 2017, Article ID 3904098 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

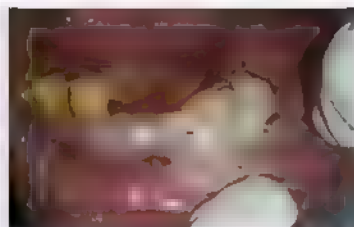
Активный ингредиент бетельного ореха ареколи не абсорбируется легко из слизистой оболочки, поэтому при изготовлении «бетелевой жвачки» добавляют еще гашёную известь (гидроксид кальция) для улучшения абсорбции упомянутого вещества.

предназначен для орального использования. Определённая порция влажного снаффа, насыпанного в банку табака закладывается в рот, между губой и десной. Снафф широко распространён ещё в странах Африки и Азии и разрешён на территории многих стран, таких как Беларусь, Болгария, Украина, Россия и т.д. У лиц, употребляющих снафф, развивается так называемый «рак употребляющих снафф» который наблюдается типично в преддверии рта снизу и наблюдается в варианте *веррукуозного рака* (опухоль *Acker-mann*). Веррукуозная карцинома встречается в основном на юго-востоке США, где существует обычный помещать снафф в преддверие рта. В указанных регионах распространённость рака СОПР очень высока и среди женщин.

Следует отметить, что в Индии около 40% табака расходуется в виде табака бездымного способа употребления. Табачные изделия бездымного способа употребления изготавливаются из биологического вида *Nicotiana rustica*, а для курения *Nicotiana tabacum*. Концентрация нитрозаминов, специфичных для табака, выше в виде *Nicotiana rustica* в сравнении с видом *Nicotiana tabacum*. Поэтому канцерогенный эффект может быть сильнее при употреблении бездымных табачных изделий. Следует отметить, что так же, как при курении, риск развития карциномы СОПР зависит от дозы и длительности употребления табака бездымного способа употребления.

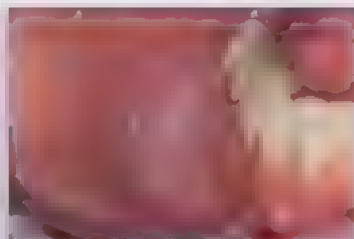
В некоторых странах традиции запрещают курение среди женщин и детей, но по отношению к табачным изделиям бездымного способа употребления никакого табу не существует. Поэтому в таких странах женщины употребляют «бездымные» табачные изделия и дети приобретают навыки их употребления с раннего возраста. Есть данные о том, что в деревнях Индии одна треть или половина детей до 10 лет употребляли табачные изделия. Новый закон в Пакистане запрещает продажу «бетелевых жвачек» детям младше 5 лет.

В дыму табачных изделий или в его водорастворимых компонентах существует около 300 канцерогенных веществ, в бездымных табачных изделиях – 28. Среди них самым сильным канцерогенным действием обладают ароматический углеводород бензпирен и специфичные для табака нитроамины *нитрозо-нор-никотин* (*nitroso-nor-nicotine*), *нитрозопирролидин* (*nitrosopyrrolidine*) и *нитрозадиметиламин* (*nitrosodimethylamine*). Эти канцерогены существуют как в дыме сигарет, так и в бездымных табачных изделиях, которые повреждают ДНК и образуют O^6 -метилгуанин (путем алкилирования атома кислорода в гуанине), что приводит к серьезным мутациям. Метаболизм упомянутых канцерогенных веществ совершается путем окисления, что осуществляется ферментами цитохрома P450 или путем конъюгации с помощью фермента глутатион-S-трансферазы (GST). В конечном итоге канцерогенный эффект данных



Веррукуозная карцинома в преддверии рта у 64-летнего мужчины, который употреблял снафф и курил в течение >20 лет, при этом не употреблял алкоголь. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Elhachimi Y I et al. *Otolaryngol*, 2017; 7: 2-4

Существуют еще много других разновидностей некурительного табака, которые имеют разный состав и потребляются в разных странах Азии и Восточной Африки: *мава* (бетельный орех, известь табак), *гадаку* (табак, меласса), *зарпа* (вареный табак), *мишри* (солжженный табак), *шамма* (табак, гашеная известь, пепел, черный перец), *гутка* (табак, бетельный орех, гашеная известь, катеху, пряность). Особенно трудно ограничивать распространение гутки (гутка – так как дети прижимают ее за разнообразность сласти). Другие считают, что она осветляет ротовую полость, из-за чего предпочитают регулярное потребление.



Кератоз от некурительного табака в преддверии полости рта (в характерном месте). Доступно по лицензии CC BY 3.0 Rosebush M S et al. *Pre cancer and cancer In C. Mignorati (ed). Diagnosis and management of oral neoplasms and conditions*. IntechOpen 2014 95-103.

канцерогенов в определенной мере зависит от полиморфизма генов, кодирующих ферменты P450 и GST

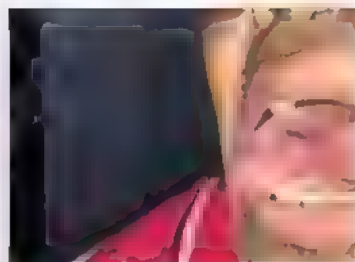
Несмотря на то, что канцерогенная активность основного психоактивного компонента марихуаны *тетрагидроканнабинола* (tetrahydrocannabinol) не известна, смолистые вещества марихуаны имеют те же канцерогенные свойства, которые содержатся в смоле сигареты, но с более вредным эффектом в связи с особенностью курения марихуаны, при котором объем дыма втягивается внутрь в большем количестве и дым задерживается внутри дольше. По этой причине курение марихуаны повышает риск развития карциномы СОПР так же, как курение табачных изделий

Алкоголь является вторым после курения и самостоятельным химическим фактором риска для рака СОПР. У некурящих людей алкоголь — это основной фактор риска для данного рака. В западных странах 75-80% людей употребляют алкоголь. Прием больше трех единиц (>30 г) алкоголя в день является фактором риска, и по мере повышения дозы повышается параллельно и риск развития рака СОПР. У курящих людей, кто употребляет алкоголь, риск повышается еще больше. Канцерогенным эффектом обладают все алкогольные напитки. Следует отметить, что алкоголь существенно повышает риск основных предраковых патологий: в 1,5 раза — лейкоплакии, в 2 раза — диспластического фиброза полости рта, в 3 раза — эритроплакии (см. ниже).

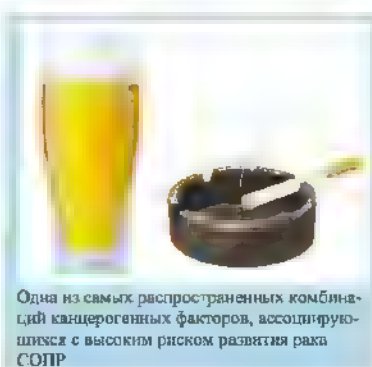
Из химических факторов следует указать сангвинарин — продукт из экстракта *сангвинария канадской* (*Sanguinaria Canadensis*), который содержится в некоторых зубных пастах как антибактериальное вещество. Есть достоверные данные о том, что указанное вещество повышает риск развития лейкоплакии на слизистой оболочке.

Есть достоверные данные о связи заражения *папилломавирусом человека (HPV)* с карциномой СОПР. Риск орального заражения HPV особенно высок у тех, кто ведет беспорядочную половую жизнь, а также у людей с нетрадиционной сексуальной ориентацией. Указанный вирус является не только предпосылкой для рака шейки матки, но и важным фактором для развития неороговесняющего плоскоклеточного рака, локализующегося на основании языка, на небных миндалинах и в ротоглотке. Таким образом, эпидемиологические, микроскопические и молекулярные доказательства неопровержимо подтверждают связь между данным вирусом и раком ротоглотки. Следует отметить, что упомянутый вирус редко определяется при раке СОПР.

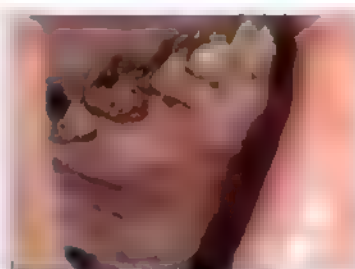
HPV может вызывать различные доброкачественные новообразования (*папиллому, остроконечную кондилому, вульгарную бородавку, болезнь Нейста* — *фокальную эпителиальную гиперплазию*) и карциному на слизистой оболочке полости рта. Вирус папилломы человека нестойко во внешней среде, поэтому заражение происходит при прямом



Верхняя карцинома языка у 40-летнего курящего больного, который так же регулярно употреблял табачную «жвачку» и алкоголь в последние 20 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Srivastava M et al. *Surg Oncol Clin Pract J*, 2020, 3 (1): 1012-1015



Одна из самых распространенных комбинаций канцерогенных факторов, ассоциирующихся с высоким риском развития рака СОПР



Плоскоклеточная папиллома с умеренной дисплазией СОПР у 62-летней женщины, ассоциированная с HPV-инфекцией. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Dhavan M.A. et al. *Intl J Med Dent Case Reps*, 2018, 4: 1-3

контакте (см.: глава 2) Инкубационный период для HPV варьируется от нескольких недель до неопределенного периода времени, и среди зараженных лиц преобладают женщины

Существует около 200 типов HPV, и 24 из них, с разными онкогенными потенциалами, обладают способностью вызывать повреждение на слизистой оболочке полости рта HPV6 и HPV11 представляют собой типы, характеризующиеся небольшим онкогенным потенциалом, и ответственны за развитие доброкачественной пролиферации эпителия Наоборот, HPV16 и HPV18 характеризуются очень высоким онкогенным потенциалом Таким образом, характер патологии, ассоциирующейся с инфекцией HPV, зависит от его типа. Так, рак СОПР ассоциируется с HPV16 и HPV18, папиллома с HPV6 и HPV11, остроконечная кондилома с HPV2, HPV6 и HPV11, вульгарная бородавка – с HPV2 и HPV4, фокальная эпителиальная гиперплазия (болезнь Heck) с HPV13 и HPV32 Из данных доброкачественных новообразований чаще всего наблюдается плоскоклеточная папиллома, которая может перерождаться в веррукозную карциному (опухоль Ackenpap)

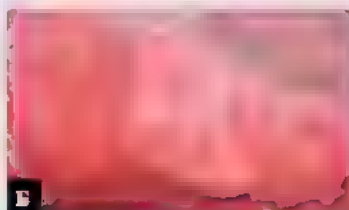
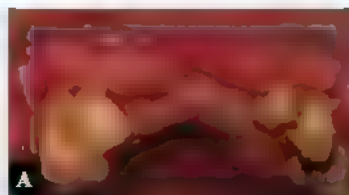
У 25-35% больных карциномой СОПР обнаруживается ДНК HPV в ткани опухоли Роль HPV в развитии рака объясняется тем, что определенные гены HPV кодируют онкопротейны (Е6 и Е7), которые способны инактивировать продукты супрессорных генов опухолевого роста *p53* и *Rb* (*retinoblastoma gene*) Инактивация *p53*, в свою очередь, приводит к развитию карциномы СОПР Больные с HPV-ассоциированным раком СОПР типично моложе по отношению к больным с HPV-независимым раком Употребление алкоголя и табачных изделий еще больше повышает риск развития данного рака у HPV-зараженных лиц Доброкачественные HPV-ассоциированные новообразования могут сохраняться долгое время или исчезнуть спонтанно

В заключение следует сказать, что примерно в 50% случаев карцинома СОПР развивается на фоне неизменной, нормальной слизистой оболочки

Исследования доказывают связь между дефицитными проблемами неудовлетворительной оральной гигиены и раком СОПР Данные факторы, вызывая хроническую травматизацию слизистой оболочки, способствуют развитию рака на ней Развивающиеся очаги воспаления в результате хронической травматизации особенно чувствительны к воздействию химических канцерогенов (алкоголя, химических канцерогенов табака и т.д.) По этой причине у соответствующих больных рак чаще всего наблюдается в очагах хронического воспаления

Диета характеризующаяся недостатком витаминов (витаминов А, С, Е) и микроэлементов (Zn, Se), имеющих антиоксидантное свойство, железа способствует развитию

Болезнь Heck (фокальная эпителиальная гиперплазия) представляет собой заболевание слизистой оболочки полости рта, вызванное некоторыми подтипами HPV особенно подтипами 13 и 32 Заболевание в основном наблюдается у детей и подростков среди аборигенов Америки (у индейцев и инуитов), особенно женского пола У населения европеоидной расы заболевание встречается крайне редко Примерно 97% случаев наблюдается в возрасте 5-38 лет и почти никогда не наблюдается у людей старше 45 лет Клинически заболевание характеризуется множественными мягкими папулами с широким основанием или узелками размером 1-10 мм Папулы (или узелки) имеют цвет окружающей нормальной слизистой оболочки и в основном поражают губы, слизистую щек и язык



Поражение губы (А) и языка (Б) у 57-летнего бразильского мужчины с болезнью Heck Доступно по лицензии CC BY 4.0 de Castro L. A. et al J Clin Med Res, 2016 8 346-350

Неудовлетворительная оральная гигиена еще больше повышает риск развития рака СОПР у курильщиков (в 5 раз) и у лиц, регулярно употребляющих алкоголь (в 3-5 раз). Это объясняется тем, что у людей с неудовлетворительной оральной гигиеной с помощью энзимов растущей оральной микрофлоры образуются нитрозо соединения из нитрата, выделяющегося в составе слюны и ацетальдегида из алкоголя, который тоже экскретируется в составе слюны у людей с высокой активностью алкогольдегидрогеназы благодаря полиморфизму генов *ADH* (см. глава 1)

рака СОПР. Как известно, указанные витамины и микроэлементы имеют свойство «очищать» свободные радикалы из клеток, что очень важно в предотвращении развития раковых клеток. Роль дефицита в диете железа в развитии рака СОПР объясняется тем, что это приводит к атрофии и воспалению слизистой оболочки верхнего пищеварительного тракта, включая полость рта.

В заключение следует сказать, что примерно 91% (93% у мужчин, 85% у женщин) случаев карциномы СОПР связано с образом жизни.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака слизистой оболочки полости рта

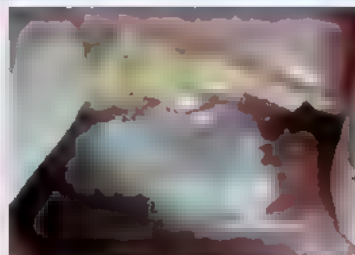
- лейкоплакия
- эритроплакия
- подслизистый фиброз полости рта
- никотиновый стоматит,
- кератоз от некурительного табака
- красный плоский лишай
- кандидоз ротовой полости
- плоскоклеточная папиллома

Лейкоплакия – это поражение слизистой оболочки очаговым ороговением многослойного плоского эпителия. В настоящее время лейкоплакия определяется так: *бляшка белого цвета на слизистой оболочке с подозрительным риском, исключившая другие заболевания и расстройства, которые не имеют повышенный риск для развития рака*. Лейкоплакия возникает на фоне хронического раздражения (в основном курения и жевания табачных изделий, злоупотребления алкоголем) СОПР и является своего рода защитной реакцией организма – это местная реакция (метоплазия) к хроническим раздражителям. Лейкоплакия СОПР в 6 раз чаще обнаруживается у курящих людей. Данная патология является дискератозом, то есть нарушением ороговения. Цвет кератина ороговевшего эпителия обуславливает белый или сероватый цвет очагов лейкоплакии. Патология встречается на губах, слизистой полости рта, дыхательных путей, мочепоковых органов, в области анального отверстия. Оральная лейкоплакия – это распространенная патология, и ее распространение составляет 11-11,7% (в среднем, 2,9%) людей. Другими словами, оральная лейкоплакия составляет 80% всех преанциерозных патологий СОПР. Данная патология может наблюдаться в любом возрасте, но чаще всего обнаруживается в возрасте до 40 лет.

Выделяют *плоскую* и *веррукузную лейкоплакию*. В отличие от плоской лейкоплакии, *веррукузная лейкоплакия* относится к факкультативным предраковым состояниям (см. ниже). Таким образом, *веррукузная лейкоплакия* является агрессивной формой лейкоплакии и, в большинстве случа-



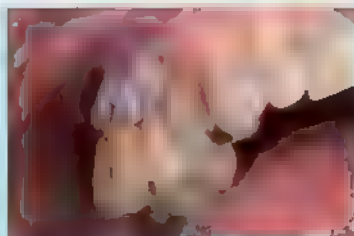
Гомогенная лейкоплакия СОПР. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Rosebush M.S. et al. Pre-cancer and cancer. In: C. Migliorini (ed). *Diagnosis and management of oral lesions and conditions*. IntechOpen, 2014. 95-103.



Веррукузная лейкоплакия СОПР. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Mojica M. et al. *Madridge J Dent Oral Surg*, 2017, 2 (2), 55-59.

ев, следствием имеющейся плоской формы лейкоплакии. Возникающая изначально веррукозная форма может быть обусловлена сильным и длительным воздействием раздражающего фактора. При этом процесс ороговения слизистой рта значительно ускоряется, а пораженный участок начинает заметно выделяться на фоне окружающих его тканей. Веррукозная лейкоплакия чаще всего наблюдается у пожилых женщин и напрямую связана с употреблением табачных изделий. Данная форма лейкоплакии склонна появляться в виде множественных очагов. Веррукозная лейкоплакия по клиническим проявлениям классифицируется двумя формами: бородавчатой и бляшечной. Бородавчатая форма заболевания во много раз превышает бляшечную. По данным различных наблюдений, трансформация лейкоплакии в рак (в плоскоклеточный рак или в веррукозную карциному) происходит в 3-20% случаев в течение 15 лет. Это означает, что в год примерно 0,3-1% случаев оральной лейкоплакии всех видов, вместе взятых, трансформируется в рак. Но пролиферативная веррукозная лейкоплакия (разновидность веррукозной лейкоплакии) перерождается в рак примерно в 80-90% случаев. Следует отметить, что, по сравнению с другими предраковыми заболеваниями, карцинома СОПР чаще всего сопровождает лейкоплакию (в более чем 20% случаев).

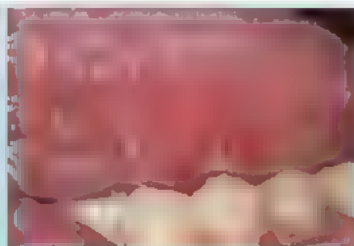
Эритроплакия представляет собой ограниченный участок красного цвета на слизистой оболочке. В настоящее время эритроплакия определяется как: *участок слизистой оболочки огненно-красного цвета, который клинически и патологически не может характеризоваться как любое другое определенное заболевание*. Иногда наблюдается негетерогенное сочетание лейкоплакии и эритроплакии, что в этом случае называется эритролейкоплакией. Несмотря на то, что точные причины до конца не известны, эритроплакия в большинстве случаев ассоциируется с курением и жеванием табачных изделий. Распространение эритроплакии составляет 0,02-0,83% и наблюдается у людей среднего и пожилого возраста. Мужчины заболевают чаще по сравнению с женщинами. Пораженный эритроплакией участок типично имеет диаметр 1,5 см, но иногда может быть размером больше 4,0 см или меньше 1,0 см и всегда солитарный. Солитарность – очень важная особенность эритроплакии, которая помогает ее дифференцировать от эрозивного плоского лишая, красной волчанки и эритематозного кандидоза, которые поражают симметрично, в большей или меньшей степени. Эритроплакия может развиваться на любом участке СОПР, но чаще всего наблюдается на мягком небе, на дне полости рта и на слизистой щеки. Эритроплакия проявляется возвышенным над слизистой оболочкой участком красного цвета и шероховатой поверхности, склонеие которого сопровождается кровотечением. Эритроплакия СОПР характеризуется высоким риском ма-



Оральная пролиферативная веррукозная лейкоплакия. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Rosebush M.S. et al. Pre-cancer and cancer. In: C. Migliorati (ed). *Diagnosis and management of oral lesions and conditions*. IntechOpen, 2014. 95-103.



Оральная эритроплакия. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Rosebush M.S. Pre-cancer and cancer. In: C. Migliorati (ed). *Diagnosis and management of oral lesions and conditions*. IntechOpen, 2014. 95-103.



Негетерогенная (ассоциированная с эритроплакией) лейкоплакия слизистой оболочки щеки. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Rosebush M.S. et al. Pre-cancer and cancer. In: C. Migliorati (ed). *Diagnosis and management of oral lesions and conditions*. IntechOpen, 2014. 95-103.

лигнизации -- в 40% случаев наблюдается *carcinoma in situ* в 51% случаев она перерождается в инвазивный ПКР

Подслизистый фиброз полости рта часто является последствием прогрессивного фиброза СОПР. Данная патология очень сильно ассоциируется с жеванием бетель. По непонятному механизму, сначала собственная пластинка слизистой оболочки подвергается гиаляции и фиброзу, что приводит к атрофии надлежащего эпителия. На участке атрофированного эпителия со временем развивается рак. Риск развития карциномы СОПР при оральном подслизистом фиброзе составляет 7-13%. Другими словами, в год около 0.5% случаев орального подслизистого фиброза трансформируется в рак.

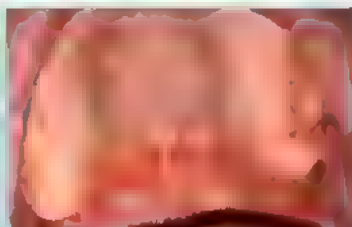
Никотиновый стоматит представляет собой особую форму кератоза, который наблюдается на небе у курильщиков мундштука и сигар. Подобное небное поражение также наблюдается у курильщиков *chutta* (см. выше). Никотиновый стоматит клинически характеризуется пупковидными папулами (которые представляют собой блокированные небные слюзные железы) с красным центральным вдавлением (которое представляет собой воспаленное протоковое отверстие). Упомянутые папулы в основном наблюдаются на задней части твердого неба и на мягком небе. Фоновая слизистая оболочка клинически может показаться нормальной или пораженной лейкоплакией. Лейкоплакия особенно резко видна у курящих *chutta*. У традиционно курящих людей в основном наблюдается пигментация неба и эритема, а у курящих *chutta*, помимо лейкоплакии, часто наблюдаются утолщения слизистой, трещины, узловатость и изъязвления слизистой оболочки неба. У традиционно курящих никотиновый стоматит обычно не переходит в злокачественный процесс, но у курящих *chutta* он может трансформироваться в рак.

Кератоз от некурительного табака представляет собой хроническое пятно СОПР белого или сероватого цвета, которое образуется в зоне контакта слизистой с некурительным табаком (оральным снэффом). Поэтому кератоз от некурительного табака образуется в борозде между щекой и десной (или между губой и десной) верхней или нижней челюсти. Пятно не скоблится и исчезает после прекращения применения некурительного табака. Поврежденный участок обычно приобретает зернисто-морщинистый вид. Иногда образуется эритроплакия или эритролейкоплакия. У людей с кератозом от некурительного табака выше риск развития карциномы СОПР.

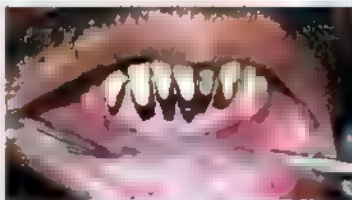
Красный плоский лишай -- это аутоиммунное заболевание, которое развивается в результате атаки Т-клеток на неизвестные протеины, существующие в кератиноцитах кожи и слизистых оболочек (см. глава 4). Таким образом, данное заболевание может поражать кожу, красную кайму губ и слизистые оболочки внутренних органов (полость рта,



Подслизистый фиброз у 42-летнего мужчины, который имеет привычку жевания *gutika* (разновидность табачной «сжачки», см. выше) 10-15 раз в день с возраста 20 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Muley P B et al. *As J Case Reps Med & Health*, 2018, 1 (1), 1-5.



Никотиновый стоматит. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Mopazavi H. et al. *Dent J*, 2019, 7, 15-38.



Кератоз от некурительного табака у 38-летнего мужчины, который имеет привычку жевания *gutika* 4-5 раз в день с возраста 10 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Muley P B et al. *As J Case Reps Med & Health*, 2020, 1 (1), 1-5.

пищевода, влагалища) Красный плоский лишай – распространенное заболевание Среди заболеваний слизистой оболочки ротовой полости доля красного плоского лишая, по данным некоторых авторов, составляет 35%. В последнее время отмечается рост этой заболеваемости Заболевание наблюдается в различном возрасте Женщины болеют красным плоским лишаем чаще по сравнению с мужчинами

Очень часто красный плоский лишай поражает только слизистую оболочку полости рта Распространение орального плоского лишая составляет 0,5-3% Оральный плоский лишай может поражать любой участок слизистой оболочки, но чаще всего поражается задняя часть поверхности языка, слизистая щек и десны Следующие клинические подтипы красного плоского лишая могут проявляться на слизистой оболочке полости рта: *ретикулярный*, *эрозивный*, *бляшкообразный*, *атрофический*, *папулярный*, *папулезный* и *буллезный* Из данных подтипов чаще всего наблюдается *ретикулярный подтип*, проявляющийся в виде билатеральных, симметричных, но асимптоматических полосок, которые называются «полосками Wickham» *Эрозивный подтип* проявляется как эрозивное или язвенное повреждение, покрытое фибринозным или псевдомембранозным налетом *Атрофический подтип* проявляется красным участком повреждения и похож на эритроплакию *Эрозивный* и *атрофический* подтипы характеризуются жгучим ощущением и болью, которое обостряется горячей, острой или кислой пищей *Бляшкообразный подтип* благодаря своему гомогенному белому цвету напоминает лейкоплакию *Папулезный подтип* наблюдается редко и характеризуется белой папулой небольшого размера, возвышенной над слизистой оболочкой *Буллезный подтип* – это самый редкий клинический вариант, который характеризуется образованием булл, размер которых варьируется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров

Роль красного плоского лишая в развитии рака СОПР является предметом дискуссии По сравнению с другими клиническими подтипами, атрофический и эрозивный подтипы характеризуются наибольшим риском развития рака. Есть данные о том, что у 2% больных с красным плоским лишаем развивается карцинома СОПР

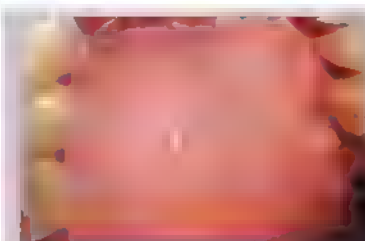
При предраковых и раковых процессах слизистой оболочки полости рта очень часто наблюдается *кандидоз* пораженных частей Исследования демонстрируют, что некоторые штаммы *Candida albicans* вырабатывают нитрозамины из аминных субстратов, находящихся в пище

Плоскоклеточная папиллома представляет собой самое распространенное доброкачественное новообразование СОПР, и ее развитие патогенетически связано с НРВ-инфекцией Плоскоклеточная папиллома может обнаружиться на всех участках СОПР и имеет потенциал малигнизации



Красный плоский лишай СОПР А - ретикулярный подтип, Б - бляшкообразный подтип Доступно по лицензии CC BY 4.0 Morlazzi H et al *Dent J* 2019; 7: 5-38

Красный плоский лишай поражает кожу, придатки кожи (посообщенный аппарат, ногтевой аппарат) и слизистую оболочку Оральное повреждение может обнаружиться у 50-70% больных плоским лишаем и нередко (10-20%) может проявиться необычной манифестацией



Плоскоклеточная папиллома (0,4 см) твердого неба у 54-летнего мужчины Доступно по лицензии CC BY 4.0 Andrade A et al *Estim (São Paulo)*, 2019; 17 (2) eRC4624

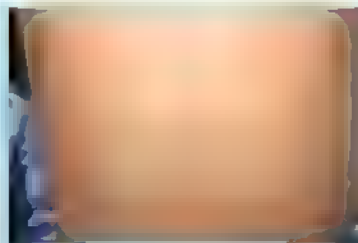
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака слизистой оболочки полости рта

- анемия Fanconi
- синдром Bloom
- пигментная кератодерма
- синдром Kindler
- синдром Zinsser-Engman-Cole
- синдром Li-Fraumeni
- атаксия телеангиэктазия

Анемия Fanconi – это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, ассоциированная с геном *RAD51* – аутосомно-доминантная), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANCA* и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазией, гиперпигментацией кожи в виде «лягушка от кофе с молоком», задержкой роста, микрофталмией, мальформацией почек), прогрессивной апластической анемией и высоким риском развития лейкемии и плоскоклеточной карциномы. Идентификация разных генов, мутации в которых играют роль в появлении анемии Fanconi, выявила комплексную сеть взаимодействующих протеинов, которые способны опознать дефекты в ДНК и восстановить ее. Анемия Fanconi чаще всего встречается у ашкеназских евреев, цыган Испании и африканско-язычного населения Африки, у которых носительство составляет примерно 1 на 90 человек. Различают как минимум 18 разновидностей анемии Fanconi, обозначаемых латинскими буквами A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O и т.д., которые соответствуют следующим генам. *FANCA* (16q24.3), *FANCB* (Xp22.2), *FANCC* (9q22.32), *FANCD1* (13q13.1), *FANCD2* (3p25.3), *FANCE* (6p21.31), *FANCF* (11p14.3), *FANG* (9p13.3), *FANCI* (15q26.1), *FANCI* (17q23.2), *FANL* (2p16.1), *FANM* (14q21.2), *FANP* PALB2 (16p12.2), *FANCO* RAD51C (17q22), *FANCP* SLX4 (16p13.3), *ERCC4* (16p13.12), *RAD51* (15q15.1), *UBE2T* (1q21.1). Особый интерес представляют собой гены *FANCD1* и *FANCI*. Так, в результате дальнейших исследований выяснилось, что ген *FANCD1* есть именно ген *BRCA2*, а ген *FANCI* – ген *BRIP1*. Моноаллельная (гетерозиготная) мутация в гене *BRCA2* проявляет восприимчивость к раку молочной железы или к другим карциномам, тогда как биаллельная (гомозиготная) мутация в данном гене вызывает анемию Fanconi. Анемия Fanconi в большинстве случаев (66%) связана с мутациями в гене *FANCA*, который в основном наблюдается у ашкеназских евреев. Остальные гены являются причиной данной болезни в 0.4–9.5% случаев. Кроме *RAD51* и X-сцепленного гена *FANCB*, в остальных генах биаллельная мутация вы-



ПКР твердого неба у 27-летнего мужчины с анемией Fanconi. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Gaspario G et al. *Head & Face Med*, 2006, 2, 1–5



«Лягушка от кофе с молоком» (café au lait spot) у больного анемией Fanconi. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Chahy L et al. *BMC Medical Genomics*, 2014, 7, 24–30

У мужчин с анемией Fanconi часто наблюдается аномалия гонад, неопущение яичек, гипоспадия, у женщин – недоразвитие гонад, аномалии матки, благодаря чему больные (особенно мужчины) часто страдают бесплодием.

зывает аутосомно-рецессивное мультисистемное расстройство с самыми разнообразными клиническими проявлениями.

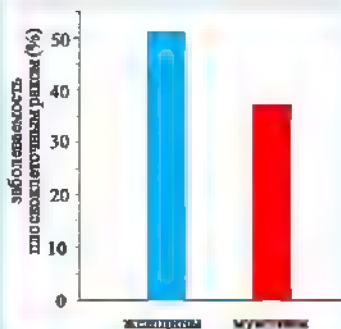
На клеточном уровне анемия Fanconi считается как синдром непрочности хромосом, так как клетки при данном расстройстве очень чувствительны к факторам, которые (митомисин С, диэпоксидан, цисплатин) способны вызывать поперечные связи между спиралями ДНК.

Анемия Fanconi обычно проявляется апластической анемией в возрасте 5-10 лет. Примерно у 50% больных с данным расстройством проявляются определенные физические дефекты в виде радиальной аплазии (см.: глава 7), гиперпигментации кожи в виде *пятна от кофе с молоком*, задержки роста, микрофтальмии, мальформации почек. Могут еще развиваться мальформации репродуктивной системы, гастроинтестинального тракта, аномалии головного мозга, гидроцефалия, микроцефалия.

Больные анемией Fanconi имеют высокий риск развития миелоидной лейкемии и солидных злокачественных опухолей (особенно ПКР головы и шеи). Сольные опухоли чаще всего наблюдаются с возраста 20 лет (примерно у 25% больных к возрасту 45 лет). Риск развития солидных злокачественных опухолей примерно в 50 раз выше при анемии Fanconi (см.: глава 11, 44). Риск плоскоклеточного рака головы и шеи у больных анемией Fanconi в 400-700 раз выше по отношению к общему населению (см.: глава 7). Две трети случаев ПКР головы и шеи развивается в полости рта, чаще всего на боковых краях языка и на десне.

Синдром Bloom (синдром Bloom-Torre-Machacek, врожденная телеангиэктатическая эритема) развивается в результате наследственных мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который характеризуется нестабильностью генома, коротким ростом и ранней предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. Данный синдром наследуется аутосомно-рецессивно, и заболеваемость особенно высока среди ашкеназских евреев, у которых 2 из каждых 10 000 новорожденных рождаются с данным синдромом (см.: глава 38). Ген *BLM* обеспечивает инструкцией при синтезе BLM протеина из группы RecQ хеликаз. Хеликазы играют важную роль в восстановлении дефектов в ДНК и подготовке клеток для деления. BLM белок участвует в поддержании стабильности генома при процессе копирования, предотвращая избыточный сестринский хроматинный обмен. Таким образом, при синдроме Bloom ДНК клеток очень чувствительна к повреждающему эффекту мутагенных факторов, в том числе ультрафиолетового облучения. По этой особенности синдром Bloom имеет общее с атаксией телеангиэктазией, пигментной кератодермией и анемией Fanconi.

Характерными признаками синдрома Bloom являются короткий рост и сыпь на лице под влиянием солнечного излучения. На коже может проявляться еще пятно, которое



Заболеваемость плоскоклеточным раком у больных анемией Fanconi, в среднем, в первые три десятилетия жизни. По данным Velleuer E., Dietrich R. (2014)



12-летняя девочка с синдромом Bloom с характерным строением лица (длинные узкие губы с выдающимся носом и скуловой и мажбулярной гипоплазией). Рост больной 133 см (<3-я перцентиль), вес 25 кг (<3-я перцентиль), длина окружности головы 49 см (<3-я перцентиль). У больной «пятна от кофе с молоком» на теле и на конечностях СХО 80 на одну клетку, что в 1. раз больше по сравнению с нормальными клетками. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Tayebi N., Khodaei H. *Indian J Hum Genet*, 2008, 14 (3) 103-105

светлее или темнее окружающей кожи. Темные пятна наблюдаются обычно в виде «пятна от кофе с молоком». У больных синдромом Bloom наблюдаются еще характерные черты: длинное и узкое лицо, выделяющиеся большими размерами нос и уши, микрогнатизм и высокий голос. В связи с тем, что у данных больных умеренная недостаточность иммунной системы, у них часто развиваются воспалительные заболевания, включая пневмонию.

Как указано выше, больные синдромом Bloom имеют короткий рост (взрослые никогда не превышают 160 см роста) и недостаточный вес. Данный синдром очень сильно действует на фертильность соответствующих больных.

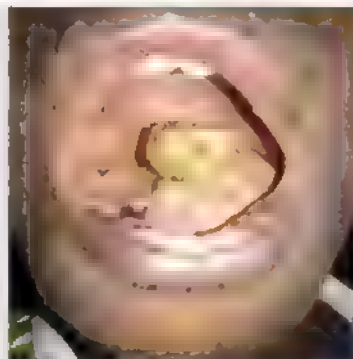
Больные синдромом Bloom имеют предрасположенность к развитию разных злокачественных заболеваний: лейкоз, лимфом, карцином (синхронно или метастронно). Почти у половины больных с синдромом Bloom развивается как минимум одна злокачественная опухоль (10% – более одной опухоли). Средний возраст, в котором обнаруживается первая опухоль, составляет примерно 25 лет. У лиц с синдромом Bloom высок риск и для рака СОПР.

Пигментная керодерма – это наследственное ауто-сомно-рецессивное расстройство, при котором нарушается способность клеток восстанавливать повреждения ДНК, вызванные ультрафиолетовым излучением (см. глава 2). Пигментная керодерма развивается в результате биаллельных (гомозиготных) мутаций в генах *XPI* (*XPA*, 9q22.33), *ERCC3* (*XPB*, 2q.4.3), *RAD4* (*XPB*, 3p25.1), *ERCC2* (*XPB*, 19q13.32), *DDV2* (*XPE*, 11p11.2), *ERCC4* (*XPB*, 16p13.12), *ERCC5* (*XPB*, 13q33.1) и *POLH* (*XPB*, 6p21.1). Примерно у 50% детей в возрасте до 10 лет развивается рак кожи. У курящих людей с пигментной керодермой повышается и риск развития рака СОПР, особенно на кончике языка. Риск также выше для развития рака губ. Следует отметить, что риск развития рака языка одинаков у темнокожих и светлокожих людей с пигментной керодермой. У курящих людей с пигментной керодермой повышается также риск для развития рака других частей СОПР.

Синдром Kindler (*врожденная буллезная пиликодермия*) – редкое наследственное (тип наследования ауто-сомно-рецессивный) расстройство (в литературе до сих пор описано около 250 случаев), при котором кожа характеризуется хрупкостью и склонностью к возникновению в ней булл (см. глава 2). Синдром Kindler является результатом мутаций в гене *FLRT1* (20p12.3).

У лиц с синдромом Kindler не только кожа, но и слизистые оболочки могут отличаться хрупкостью и легко повреждаться. Периодонтит, гингивит, конъюнктивит, стеноз пищевода, проктоколит, вагинит, уретрит – частые патологии у больных с синдромом Kindler. Синдром Kindler также характеризуется высоким риском развития ПКР кожи, губ и

Известен длинный список наследственных расстройств, при которых наблюдаются «пятна от кофе с молоком». Несмотря на то, что 10-15% общего населения имеют данные пятна, большая и множественные пятна должны предупреждать о наличии определенных наследственных расстройств. Размер «пятен от кофе с молоком» увеличивается по мере увеличения роста организма. Пятна, ассоциирующиеся с наследственными синдромами, иногда могут исчезнуть в зрелом возрасте. Патогистологически «пятна от кофе с молоком» не отличаются от веснушек.



ПКР передней части языка у подростка с пигментной керодермой. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Kajal S. Agrawal. *Imaging Med*, 2019, 11 (1): 3.



Гиперпигментация слизистой оболочки губ и отечность десны у 29-летнего больного синдромом Kindler. Родители больного имеют кровное родство, и 21-летний брат тоже с синдромом Kindler. Оба брата имеют пиликодермию и нестерпимую кожу в виде сигаретной бумаги. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fischer R. et al. *Clinical Immunol. Immunopathol.*, 2016, 2 (1): 29-31.

СОПР Риск развития плоскоклеточного рака повышается к возрасту 30 лет.

Врожденный дискератоз (синдром Zinsser-Hengman ('ole) представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный, в зависимости от мутированного гена, ассоциирующегося с данным синдромом), проявляющееся мукукутанеозными манифестациями, недостаточностью костного мозга и/или фиброзом легких или печени (см. глава 2) Распространенность данного расстройства составляет примерно 1 случай на 1 000 000 населения, и у мужчин в 3 раза чаще наблюдается по сравнению с женщинами

Синдрому характерна мукукутанеозная триада: дистрофия ногтей, расстройство пигментации кожи (решетчатая пигментация) и оральная лейкоплакия. Примерно в 65% случаев врожденного дискератоза обнаруживается оральная лейкоплакия, которая часто (в 3-20% случаев) перерождается в карциному СОПР

Следует отметить, что в 10% случаев врожденного дискератоза развиваются солидные злокачественные новообразования, половину которых составляют опухоли головы и шеи, включая рак СОПР

Синдром Li-Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1), передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется развитием первично-множественных (синхронно или метакронно) злокачественных опухолей (см. главы 17, 21, 37, 38), особенно саркомы мягкой ткани, остеосаркомы, рака молочной железы в пременопаузальном возрасте, опухоли головного мозга, лейкемии и аденокартинкальной карциномы (*синдром SBLA sarcomas, breast carcinoma, brain tumors, leukemia, adrenocortical carcinoma*) Синдром не редкий – один из каждых 5 000-20 000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством

Риск развития злокачественных опухолей до 30 лет достигает до 50% у больных синдромом Li-Fraumeni, до 70 лет – 90%. У лиц с синдромом Li-Fraumeni также высокий риск развития карциномы СОПР, наряду с другими злокачественными опухолями

Атаксия телеангиэктазия развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3), которая является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством с нарушением координации, окулярной телеангиэктазией, тяжелым иммунным дефицитом и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей (см. глава 3). В онкологический спектр данного расстройства входят эпителиальные злокачественные опухоли (рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы и т.д.) и гематолимфоидные злокачественные заболевания (лимфо-



Оральная лейкоплакия у 7-летнего мальчика с врожденным дискератозом. Доступно по лицензии CC BY 3.0: Roy B et al. *J Neurol Paediatr Soc* 2013, 33 (3) 223-226

Классические критерии синдрома Li-Fraumeni

- саркома в возрасте до 45 лет,
- родственник первой степени родства со злокачественной опухолью до 45 лет,
- родственник первой или второй степени со злокачественной опухолью в возрасте до 45 лет или с саркомой в любом возрасте

Раньше считалось, что по всему миру существуют около 500 семей с синдромом Li-Fraumeni. С введением критерия Chompret (см. глава 21) считается, что распространенность данного наследственного расстройства составляет 1/5 000-20 000 семей.

В последние годы накопились данные о том, что не только мутации в гене *ATM* но и определенные полиморфизмы в данном гене ассоциируются с высоким риском определенных злокачественных заболеваний. По данным, rs189037 (G>A) полиморфизм гена *ATM* ассоциируется значительным повышением риска развития рака легкого, карциномы молочной железы, диффузного рака щитовидной железы и рака СОПР

цитарная лейкемия, лимфома Hodgkin). У больных атасией телеангиэктазией также высок риск для развития рака СОПР, наряду с определенными карциномами

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака слизистой оболочки полости рта

- иммунная недостаточность

По данным, у лиц со слабой иммунной системой выше риск развития рака СОПР

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака слизистой оболочки полости рта

Не известны

Пути снижения риска развития рака слизистой оболочки полости рта

Учитывая тот факт, что в более чем 90% случаев причиной рака СОПР являются факторы окружающей среды, более 90% случаев упомянутой карциномы могут предотвращаться соответствующими мерами. Профилактика рака СОПР, как и других заболеваний, состоит в том, чтобы по возможности уменьшить воздействие провоцирующих его факторов и применять меры, которые способны снижать данный риск

Снизить риск развития указанного рака можно следующими мерами.

- избегание употребления табачных изделий, алкоголя и марихуаны, так как развитие большинства случаев рака СОПР связано с курением и регулярным приемом алкоголя (в умеренном и большом количестве). Следует отметить, что 65% (70% - у мужчин, 55% - у женщин) случаев рака СОПР связано с употреблением табачных изделий;
- избегание случайных поцелуев, чтобы не заразиться HPV;
- адекватное соблюдение личной оральной гигиены;
- соблюдение сбалансированной диеты. Важно, чтобы диета включала достаточное количество витаминов А, Е, С;
- регулярное обследование у специалиста тем, кто имеет предраковые заболевания или генетическую предрасположенность к развитию рака СОПР;
- адекватное лечение у специалиста заболеваний, которые (лейкоплакия, эритроплакия, папиллома, оральный подслизистый фиброз, кандидоз полости рта и др.) могут перерождаться в рак СОПР

Существует сильная ассоциация между раком СОПР и возрастом. В старшем возрасте (>55 лет) риск развития данной карциномы повышается значительно

ГЛАВА

6

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Рак слюнных желез (больших слюнных желез) составляет примерно 0,3% всех злокачественных новообразований и примерно 5-6% всех злокачественных опухолей головы и шеи. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 53 583 новых случая (6 187 – в ЕС). Показатель заболеваемости данным раком составляет 0,5-2,0 новых случая (в среднем менее 1 случая) на 100 000 населения в год в разных регионах мира.

Рак слюнных желез наблюдается у мужчин несколько чаще по сравнению с женщинами. Карцинома слюнных желез чаще всего наблюдается в возрасте 50-70 лет (средний возраст больных – 64 года).

В 2020 г. было зарегистрировано 22 778 случаев смерти от рака слюнных желез по всему миру (2 536 – в ЕС).

Факторы риска для развития рака слюнных желез

Из-за того, что рак слюнных желез встречается редко, о факторах риска, связанных с ним, известно мало. Тем не менее, до определенной степени известна роль некоторых факторов в повышении риска данного рака

- *подвержение воздействию радиоактивного излучения*
- *таракение EBV*
- *определенные факторы, связанные с профессией*
- *регулярное употребление обработанного мяса и большого количества красного мяса*

Подвержение воздействию радиоактивного излучения повышает риск развития рака слюнных желез. Это случается с людьми, которые ранее получили радиотерапию в области головы и шеи по поводу других злокачественных опухолей, имели контакт с радиоактивными веществами в

Большинство (около 80%) случаев опухолей больших слюнных желез является доброкачественными. Соотношения доброкачественных опухолей к злокачественным разны для каждой слюнной железы. Общее правило таково: чем меньше по объему слюнная железа, тем вероятнее, что опухоль, развивающаяся в ней, злокачественная. Другими словами, 20% опухолей околоушных, 40% подчелюстных, 90% подъязычных слюнных желез злокачественные.

Самыми распространенными гистологическими подтипами рака больших слюнных желез являются следующие варианты:

- мукоэпидермоидная карцинома (30%),
- плоскоклеточная карцинома (20%),
- аденоидноклеточная карцинома (14%),
- аденоидно-кистозная карцинома (13%),
- аденокарцинома (11%)
- карцинома в плеоморфной аденоме (3%),
- лимфоэпителиальная карцинома 0,4%

Примерно в 83% случаев рак слюнных желез развивается в околоушных, в 16% случаев – в подчелюстных, в 1% случаев – в подъязычных слюнных железах.

связи с особенностью работы или жили в зоне, загрязненной такими веществами после аварии на атомной станции или взрыва атомной бомбы. Получение радиотерапии в детском возрасте повышает данный риск примерно в 20 раз.

По данным проведенных исследований, *заражение EBV* повышает риск развития рака слюнных желез. Данный вирус обнаруживается в опухолевой ткани в 70% случаев данного рака в Азии, примерно в 45% случаев в Америке, в 12% случаев в Европе. EBV чаще всего обнаруживается при недифференцированной карциноме слюнных желез. Следует отметить, что при раке слюнных желез у детей роль данного вируса не выявлена.

Люди, работающие в сфере, связанной с некоторыми металлами (насыщенной пылью примесей никеля, хрома) или минералами (насыщенной пылью силиция, цемента, асбеста), с обработыванием дерева, а также в индустрии резины и в салонах красоты, имеют высокий риск развития рака слюнных желез.

Есть данные о том, что *регулярное употребление обработанного мяса* (колбаса, сосиски, ветчина и т.д.) и *большого количества красного мяса* повышает риск развития рака слюнных желез. По данным некоторых исследований, ежедневное потребление >50 г красного мяса повышает риск развития рака слюнных желез на 20%.

Не обнаружена связь между курением или регулярным употреблением алкоголя и риском развития рака слюнных желез, в отличие от других карцином головы и шеи.

Заболевания, способствующие развитию рака слюнных желез

Не известны

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака слюнных желез

- синдром Brooke-Spiegler

Синдром Brooke Spiegler представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), характеризующееся множественными новообразованиями кожи, которые развиваются в основном от придатков кожи, таких как потные железы и волосяные фолликулы (см.: глава 2). Причиной данного синдрома являются наследственные мутации в гене *CYLD* (16q12.1), который кодирует специфический белок, участвующий в регуляции *ядерного фактора-каппа-В* (*nuclear factor-kappa-B*). Данное расстройство у женщин наблюдается чаще по сравнению с мужчинами. Наряду с БКР кожи, больные синдромом Brooke-Spiegler нередко также развивают опухоли (доброкачественные и злокачественные) слюнных желез, особенно околоушных желез.

Около 88% случаев мукоэпидермоидной карциномы развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 31% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 1$).

Около 86% случаев плоскоклеточной карциномы развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 19% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 3.1$), околоушных слюнных желез ($m \approx 3.1$).

Около 98% случаев аденоидно-кистозной карциномы развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 17% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 0.7$).

Около 48% случаев аденоидно-кистозной карциномы развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 8% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 0.75$).

Около 84% случаев аденокарциномы развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 11% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 1.6$).

Около 81% случаев карциномы в плеоморфной аденоме развиваются в околоушных слюнных железах, и этот вид составляет примерно 3% всех случаев карцином околоушных слюнных желез ($m \approx 1.1$).



62-летняя женщина с синдромом Brooke-Spiegler, с множественными кистозными на волосяной части головы. У больной также множественные узелковые поражения в обеих околоушных железах (см. ниже). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Kaifu P. et al. *Azhary R. Case Rep Radiol*, 2012, Article ID 249583.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака слюнных желез

- злокачественные новообразования, ассоциированные с EBV, в анамнезе
- лимфома *Hodgkin* в анамнезе
- высокий титр холестерина в крови
- избыточная масса тела
- иммунодефицитное состояние

По данным, злокачественные новообразования, связанные с EBV, в анамнезе (см. выше), ассоциируются с высоким риском развития рака слюнных желез у взрослых.

У лиц с лимфомой *Hodgkin* в анамнезе выше риск развития рака слюнных желез примерно в 4 раза. Данная связь может быть благодаря радиотерапии, проведенной по поводу лимфомы *Hodgkin* или заражения EBV, который является канцерогенным фактором и для лимфомы *Hodgkin*.

Есть мнения о том, что высокая концентрация холестерина в плазме крови повышает риск развития рака слюнных желез.

Существуют данные, что риск развития рака слюнных желез выше у лиц с избыточной массой тела.

Как при некоторых других злокачественных опухолях, иммунодефицитное состояние различного происхождения ассоциируется с высоким риском развития рака слюнных желез.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака слюнных желез Не известны

Пути снижения риска развития рака слюнных желез

Из-за того, что заболеваемость раком слюнных желез очень низкая, благодаря чему о факторах риска известно мало, не разработаны и меры профилактики данной опухоли.

Тем не менее считается, что фрукты и овощи, которые богаты каротиноидами и витаминами с антиоксидантными особенностями (витаминами А и С), и диета с пониженным содержанием холестерина могут снизить риск развития рака слюнных желез.



КТ картина множественного узлового поражения обеих околоушных желез у предшдущей больноу синдромом Brooke-Spiegel

Повышение риска развития рака слюнных желез у больных с иммунным дефицитом объясняется EBV-инфекцией. У больных СПИДом особенно высок риск развития лимфопролиферативной карциномы (в 40 раз) и плоскоклеточной карциномы (в 5 раз). Лимфопролиферативная карцинома является самым редким патогистологическим вариантом рака слюнных желез и сильно ассоциируется с EBV-инфекцией. Данная карцинома характеризуется своеобразной этнической склонностью и в основном наблюдается среди эскимосов, японцев и китайцев у женщин в пятом десятииетии жизни.

ГЛАВА

7

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ГЛОТКИ

Рак глотки характеризуется резким различием в заболеваемости в разных регионах мира. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 316 020 новых случаев рака глотки (133 354 – носоглотки, 98 412 – ротоглотки, 84 254 – гортаноглотки). Показатель заболеваемости раком глотки составляет примерно 30 новых случаев на 100 000 населения по всему миру.

Несмотря на то, что традиционно рак глотки рассматривается как заболевание взрослых, он наблюдается в более молодом возрасте, чем другие плоскоклеточные карциномы головы и шеи и демонстрирует бимодальное возрастное распределение. В последнее время наблюдается возрастание заболеваемости раком глотки в молодом возрасте, и примерно 6% данного заболевания обнаруживается в возрасте до 45 лет. В некоторых регионах мира 20% случаев рака глотки (особенно у мужчин) обнаруживается в возрасте до 30 лет. В тех странах, где популярно употребление бетели, молодые больные раком глотки составляют 16-28% всех пациентов с данной патологией. В США рак глотки у афроамериканцев наблюдается примерно в 20 раз чаще по сравнению со светлокочим населением среди молодых людей. Рак глотки наблюдается в 4-5 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Самый высокий показатель заболеваемости раком носоглотки (6-7 новых случаев на 100 000 населения в год) наблюдается в Юго-Восточной Азии (71,5% всех случаев по всему миру, включая 53,5% в Китае), раком ротоглотки – в Юго-Центральной Азии (35,1% всех случаев по всему миру), в Северной Америке (34,2% всех случаев по всему миру), в Европе (в этих регионах показатель заболеваемости составляет 5-6 новых случаев на 100 000 населения в год), раком гортаноглотки – в Юго-Центральной Азии (48,2% всех случаев по всему миру), в Центральной и Восточной

Рак глотки почти всегда наблюдается в плоскоклеточном варианте. Редко наблюдаются нижеследующие варианты:
- базалидная плоскоклеточная карцинома.
- недифференцированная карцинома.

В 2020 г. показатели заболеваемости для рака носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки составили, соответственно, 1,2 (1,7 для мужчин, 0,7 для женщин), 1,4 (2,3 для мужчин, 0,5 для женщин), 0,8 (1,4 для мужчин, 0,3 для женщин) новых случаев на 100 000 населения в год по всему миру.

Как правило, по отношению к карциномам губы, СОПР и ротоглотки рак носоглотки наблюдается в более молодом возрасте (больше 2,3 обнаруживается в возрасте моложе 60 лет).

Заболеваемость раком носоглотки особенно высока у коренных китайцев, у мигрантов-китайцев в США она продолжает уменьшаться в последующих поколениях, но остается выше, чем у коренных американцев.

Европе (в этих регионах показатель заболеваемости составляет 3-5 новых случаев на 100 000 населения в год). Рак носоглотки еще очень распространен в Гонконге, Малайзии, на Филиппинах, в Северной Африке и Саудовской Аравии

Заболеваемость раком глотки имеет тенденцию к повышению в последние 3 десятилетия несмотря на то, что заболеваемость плоскоклеточным раком в области головы и шеи имеет тенденцию к снижению. Данная динамика связана с повышением случаев HPV-ассоциированной карциномы глотки. Так, в последние десятилетия в 3-4 раза повысилась заболеваемость HPV-ассоциированной плоскоклеточной карциномой ротоглотки, в то время как показатель заболеваемости HPV-отрицательной плоскоклеточной карциномой ротоглотки снизился в 2 раза.

В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 166 750 случаев смерти от рака гортани (80 008 – от рака носоглотки, 48 143 – от рака ротоглотки, 38 599 – от рака гортаноглотки).

Факторы риска для развития рака глотки

- курение и употребление других табачных изделий
- употребление марихуаны
- регулярное употребление алкогольных напитков
- подвержение воздействию химических канцерогенов
- пищевые факторы (сольеная пища, несбалансированная диета)
- заражение EBV
- заражение HPV

Курение и употребление других табачных изделий повышают риск развития рака глотки, особенно карциномы ротоглотки и гортанной части глотки. Механизм тот же самый, как при канцерогенезе рака СОПР. Высокая заболеваемость раком глотки связывается с жеванием “табачных жвачек” (бетелли, насвай), которые очень популярны в Индии и во многих регионах Азии (см.: глава 5). Следует отметить, что отмена курения или жевания “табачных жвачек” со временем снижает риск развития рака глотки

Смолистые вещества марихуаны имеют те же (не исключены и другие) канцерогенные субстанции, которые содержатся в смоле сигареты, но с еще более выраженным вредным эффектом в связи с особенностью курения марихуаны, так как при этом больший объем дыма втягивается внутрь и дым задерживается внутри дольше. По этой причине курение марихуаны повышает риск оророфарингеального рака так же, как курение табачных изделий

Регулярное употребление алкогольных напитков повышает риск развития рака глотки, особенно карциномы ротоглотки и гортанной части глотки (см.: глава 5). Злоупотребление алкогольных напитков способно повышать риск развития рака глотки до 10 раз. Следует отметить, что

Рак носоглотки имеет эндемические очаги среди эскимосов, индейцев и алутов Аляски

Несмотря на то, что благодаря интенсивности этнологических факторов рак глотки чаще всего наблюдается в ротоглотке – в южной части Китая указанная опухоль развивается чаще всего в носоглотке (в некоторых областях Китая рак носоглотки составляет даже около половины случаев всех злокачественных опухолей)

По данным в 1970-ые гг. случаи HPV-ассоциированного плоскоклеточного оророфарингеального рака составляли 23% всех случаев данной карциномы, но в последние годы этот показатель достигает 65%

Курение умеренно повышает также риск развития носоглотки, особенно у людей начавших курение в более молодом возрасте (< 18 лет). Курение является одним из основных факторов риска для носоглотки в США. В противоположность к EBV-инфекции курение ассоциируется с оророгезивной (дифференцированной) карциномой носоглотки. Регулярный прием алкоголя у курящих людей дополнительно повышает данный риск. По данным исследований курение марихуаны повышает риск развития карциномы не только ротоглотки, но и носоглотки. Есть также данные о том, что подвержение детей воздействию дыма древесного и угольного отопления с кулшарной и отопительной печью в помещении и семей с низким социально-экономическим положением самостоятельно ассоциируется с повышением риска развития носоглотки.

сочетание злоупотребления алкоголем и курения способно повышать риск карциномы глотки до 100 раз

Подвержение воздействию формальдегида и летучих нитрозаминов, связанное с профессией, повышает риск назофарингеального ПКР примерно в 3 раза

Предполагается, что пищевые факторы, особенно *употребление соленой пищи*, играют роль в развитии рака глотки. Соленые рыбные и овощные продукты очень популярны в пищевом рационе китайцев, северных африканцев и инуитов (населения Северной Канады и Аляски), и заболеваемость раком носоглотки тоже высока у данного населения. Соответствующие эпидемиологические исследования выявили связь между употреблением соленой пищи (по кантонскому кулинарному рецепту) и кардиномой носоглотки

Предполагается связь между *EBV инфекцией* и раком глотки, особенно носоглотки. EBV-инфекция является очень распространенной инфекцией по всему миру. Около 90% взрослого населения нашей планеты имеют асимптоматическую, продолжающуюся всю жизнь EBV-инфекцию, которая формирует В-клеточную память. Предполагается, что EBV-инфекция играет роль в развитии плоскоклеточного неороговевающего и недифференцированного рака глотки (соответственно, II и III типы рака глотки, согласно классификации ВОЗ). Следует отметить, что плоскоклеточный ороговевающий рак глотки (I тип рака глотки, согласно классификации ВОЗ) составляет всего 20% случаев рака глотки и что данный тип относительно редкий в южных регионах Китая. Примечательно, что в тех регионах мира, где заболеваемость раком глотки высока, наблюдается ассоциация EBV и с плоскоклеточным ороговевающим раком (I типом) глотки.

В последнее время накопилось много данных о том, что существует определенная связь между *патиллатовирусом человека (HPV)* и раком глотки. Поэтому в последние десятилетия HPV16 признан мощным этиологическим фактором для развития карциномы глотки. Предполагается, что в США случаев HPV-ассоциированного орофарингеального рака в 2020 году будет больше случаев инвазивного рака шейки матки

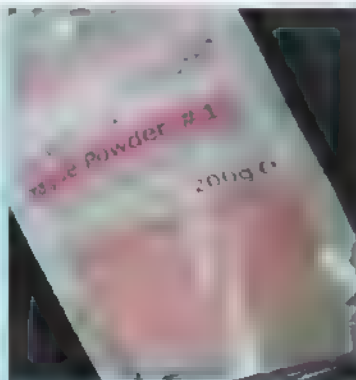
Заболевания и патологии, способствующие развитию рака глотки

лейкоплакия глотки
эритроплакия глотки
подслизистый фиброз ротоглотки
синдром Plummer Vinson (синдром Paterson Kelly)

Лейкоплакия глотки так же, как оральная лейкоплакия, является самым распространенным предраковым

Воздействие летучих нитрозаминов люди подвергаются не только в связи с особенностью работы, но и в связи с употреблением некоторых пищевых продуктов. Источником летучих нитрозаминов служат также засоленные мясные и рыбные пищевые продукты. В некоторых регионах мира люди традиционно сохраняют мясо или рыбу способом сушки с солью. Для этого используют «соль для сушки» (называется также «пражским порошком»), которая состоит из хлорида натрия (93,75%) и нитрита натрия (6,25%). Последний ингредиент может превратиться в летучие нитрозаминны. Летучие нитрозаминны также находятся в пиве.

Солено-сушеная рыба в Китае богата летучими нитрозаминами, что, предположительно, играет основную роль в большей заболеваемости раком носоглотки в данном регионе. Риск особенно высок, когда употребляют упомянутый продукт питания с ранних лет жизни. Засоленная по традиционному китайскому методу рыба классифицируется МАИЗО в I группе канцерогенных агентов (в группе агентов с доказанной канцерогенностью).



Соль (пражский порошок №1) для сушки мяса, рыбы и т.д. Состав: 93,24% хлорид натрия, 6,75% нитрит натрия.

HPV-ассоциированные и HPV-отрицательные карциномы ротоглотки имеют собственные им некоторые различные биологические и клинические особенности. HPV-ассоциированный рак ротоглотки чаще всего представляет собой умеренно- и низкодифференцированную (неороговевающую) карциному, в отличие от HPV-отрицательного рака данного органа.

заболеванием данного органа. Причины возникновения, клинические особенности и течение такие же, как при оральной лейкоплакии (см : глава 5)

Эритроплакия глотки не редкая патология, и причины возникновения, клинические особенности, ассоциация с развитием рака и течение такие же, как при оральной эритроплакии (см : глава 5)

Подслизистый фиброз встречается и в глотке и характеризуется теми же особенностями, как подслизистый фиброз полости рта (см : глава 5)

Синдром Plummer-Vinson (синдром Paterson Kelly) характеризуется триадой клинических проявлений, которая состоит из железодефицитной анемии, атрофии СОПР (атрофический глоссит) и мембранозной перепонки пищевода. Данный синдром часто наблюдался в первой половине XX века, сегодня он встречается очень редко, что объясняется современным полноценным, сбалансированным питанием во многих регионах мира. Несмотря на то, что этот синдром наблюдается редко, опознание данного синдрома важно, так как у больных данным синдромом риск развития рака пищевода и глотки очень высок. Этиопатогенез синдрома Plummer-Vinson не до конца ясен, но, по некоторым данным, могут играть роль железодефицитная анемия, дефицит рибофлавина и аутоиммунный процесс. Данный синдром почти всегда наблюдается у женщин 30-70 лет, дети и подростки очень редко болеют синдромом Plummer-Vinson. Некоторые клиницисты подозревают, что перепонка пищевода может возникать за счет таблеток железа (сульфата железа), которые принимают больные железодефицитной анемией и которые способны повреждать слизистую оболочку пищевода. У больных данным синдромом могут проявляться дисфагия, ангулярный хейлит, койлонихия (ложкообразные ногти), себорейный дерматит лица, гиперкератоз остальных участков кожи, трещины углов глаз, хронический блефароконъюнктивит, хронический гастрит, ахлоргидрия. Примерно у 15% больных синдромом Plummer-Vinson развивается рак глотки и пищевода в течение жизни.

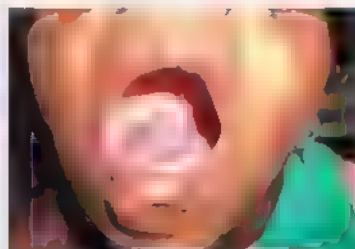
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака глотки

- анемия Fanconi
- синдром Bloom
- синдром Li-Fraumeni

Анемия Fanconi это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, связанная с геном *RAD51C*, - аутосомно-доминантное), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANCI* (см. глава 5) и

В биологическом плане HPV-ассоциированный рак ротоглотки не характеризуется хромосомной потерей, несоответствием аллельных генов и хромосомными изменениями, в противоположность HPV отрицательной карциноме HPV-положительный рак глотки более чувствителен к химио- и радиотерапии. Следовательно, HPV-положительный рак глотки характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с HPV-отрицательным раком. Следует отметить, что плоскоклеточный рак ротоглотки чаще ассоциируется с HPV-инфекцией по сравнению с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (примерно в 50% и 20% случаев, соответственно)

Tahara T et al (2014) сообщают о 77-летней больной синдромом Plummer-Vinson (концентрация гемоглобина при обращении – 3,8 г/дл), у которой было выявлено сужение верхнего отдела пищевода гладкой мембраной, что препятствовало продвижению эндоскопа. Больная получала железосодержащие препараты в течение 2 недель, после чего концентрация гемоглобина поднялась до 8,9 г/дл, признаки дисфагии исчезли, и эндоскопически было выявлено улучшение стеноза пищевода.



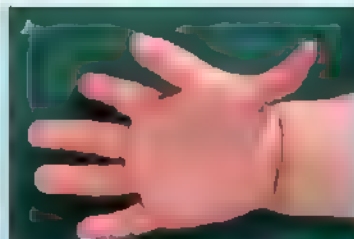
Атрофический глоссит (атрофия сосочков языка) и ангулярный хейлит у 36-летней больной синдромом Plummer-Vinson. С разрешения: Nak S M et al. *Int J Head Neck Surgery*, 2011, 2 (3): 161-165

характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (аплазии лучевой кости, гиперпигментации кожи в виде «пятна от кофе с молоком», задержки роста, микроофтальмии, мальформации почек), прогрессивной апластической анемией и высоким риском развития лейкоз и плоскоклеточных карцином

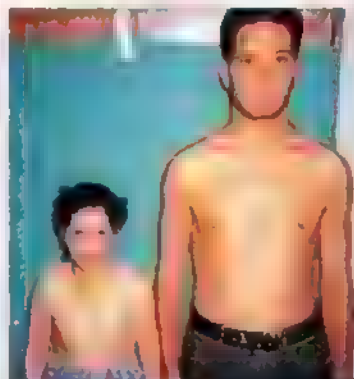
Больные с анемией Fanconi имеют высокий риск развития миелоидной лейкемии и опухолей головы и шеи, включая рак СОПР. Риск плоскоклеточного рака головы и шеи у больных анемией Fanconi в 400-700 раз выше по отношению к общему населению. У каждого седьмого больного данным синдромом, кто доживает до 40 лет, развивается плоскоклеточный рак головы и шеи. У некоторых лиц до тех пор, пока не развивается рак головы и шеи, анемия Fanconi остается неизвестной. Поэтому больным плоскоклеточным раком головы и шеи в возрасте до 40 лет следует провести тест на предмет анемии Fanconi. Следует отметить, что по сравнению с другими генетическими синдромами – с синдромом Li-Fraumeni и синдромом Bloom – риск развития плоскоклеточного рака головы и шеи, включая орофарингеальный рак, несравнимо выше при анемии Fanconi.

Плоскоклеточный рак в области головы и шеи у лиц с анемией Fanconi по некоторым особенностям отличается от соответствующей карциномы у общего населения, так как у лиц с анемией Fanconi данный рак наблюдается обычно в возрасте 20-40 лет, а у общего населения – в возрасте 50-60 лет. По отношению к общему населению более большая часть случаев плоскоклеточного рака головы и шеи наблюдается в виде орофарингеального рака. Плоскоклеточный рак головы и шеи у лиц с анемией Fanconi обнаруживается на более запущенных стадиях по сравнению с общим населением. Несмотря на агрессивное лечение, плоскоклеточный рак головы и шеи у лиц с анемией Fanconi характеризуется более неблагоприятным прогнозом. У получивших лечение по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи больных анемией Fanconi второй первичный рак наблюдается в основном в 60% случаев, а у общего населения – в 30% случаев. Распределение случаев второго первичного рака тоже существенно различно: в первых случаях оно наблюдается обычно в органах мочеполовой системы и на коже, тогда как у общего населения – в основном в легких и пищеводе.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая триада) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте, и предрасположенностью к развитию разных злокаче-



Полидактилия большого пальца (редкая аномалия) правой руки у 2-летнего больного анемией Fanconi (А). У родителей кровное родство (Б). При переднезадней рентгенографии правой руки была выявлена полидактилия большого пальца на уровне карпometакarpального сустава. С разрешения: Afshar A. et al. Arch Bone Joint Surg, 2016, 4. 185-187



13-летняя больная (слева) с классическими проявлениями синдрома Bloom. Справа ее старший брат, который, несмотря на нормальный фенотип, развивал палую слепоту из-за пигментного ретинита. С разрешения: Al Kausi A. et al. Tum Orthop, 2011, 4. 72-74

венных новообразований (см.: глава 38) Данный синдром появляется в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1) У лиц с синдромом Bloom высок и риск развития рака глотки

Синдром Li-Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1), передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется развитием первично-множественных (синхронно или метастазно) злокачественных опухолей (см.: главы 8, 10, 17, 21, 37, 38), особенно сарком мягкой ткани, остеосаркомы, рака молочной железы в пременопаузальном возрасте, опухолей головного мозга, лейкемии и аденокарциномы (синдром *SBLA sarcomas, breast carcinoma, brain tumors leukemia, adrenocortical carcinoma*). Синдром нередок, и один из каждых 5.000-20.000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. В 7-20% случаев отсутствует семейный анамнез и синдром Li-Fraumeni появляется в результате *de novo* мутаций в гене *TP53* При данном синдроме также часто наблюдается плоскоклеточный рак головы и шеи, включая карциному глотки Следует отметить, что мутация (наследственная или спорадическая) в гене *TP53* обнаруживается в 60-70% случаев HPV-ассоциированной плоскоклеточной карциномы головы и шеи, в 10% случаев HPV-отрицательного рака

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака глотки

- иммунная недостаточность

Независимо от причины иммунной недостаточности, она повышает риск развития рака глотки

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака глотки

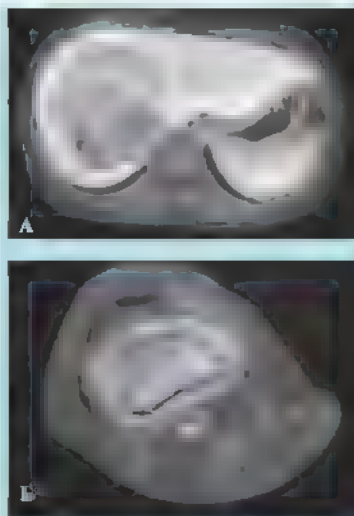
Не известны

Пути снижения риска развития рака глотки

Профилактика рака глотки, как и других заболеваний состоит в том, чтобы по возможности уменьшить воздействие провоцирующих его факторов и принимать меры, которые способны снижать риск

Снизить риск развития указанного заболевания можно разными мерами

- избегание употребления табачных изделий, алкоголя и марихуаны, так как развитие некоторых случаев рака глотки связано с курением, злоупотреблением алкоголя и марихуаны. Соблюдение указанных рекомендаций еще важнее для больных с анемией Фаллоп,
- избегание случайных поцелуев, чтобы не заразиться HPV,



МРТ изображения синхронной переходноклеточной опухоли печени (А) и остеосаркомы правого бедра (Б) у 8-летней девушки с синдромом Li-Fraumeni У больного в семейном анамнезе отсутствует данный синдром. Генетический анализ выявил наследственную мутацию (*de novo*) в гене *TP53* (с.722 C>T, р.Ser24.Phe). Доступно по лицензии CC BY 2.0 Yoshida G.J et al *BMC Cancer*, 2012, 12: 444-448

Примерно 65% (70% — у мужчин, 55% — у женщин) случаев орофарингеального рака связано с курением и употреблением других табачных изделий.

- надлежащее соблюдение личной оральной гигиены,
- соблюдение сбалансированной диеты, богатой фруктами и овощами. Важно, чтобы диета включила достаточное количество витаминов А, Е, С, а также рыбий жир,
- регулярное обследование у специалиста тем, кто имеет предраковые заболевания или генетическую предрасположенность к раку глотки,
- адекватное лечение у специалиста заболеваний, которые (лейкоплакия, эритроплакия, папиллома, подошвистый фиброз и др.) могут перерождаться в рак глотки,
- в некоторых странах HPV вакцинация была включена в иммунизационную программу, с надеждой на то, что, она сможет снизить риск не только рака шейки матки, но и других локализаций, особенно орофарингеальной карциномы, связанной с HPV-инфекцией (см. глава 26)

ГЛАВА 8

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ГОРТАНИ

Рак гортани занимает 21-ое место среди всех новообразований по всему миру (за исключением рака кожи), согласно данным GLOBOCAN, 2020. Показатель заболеваемости раком гортани составляет 4-5 новых случаев на 100 000 населения в год. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 184 615 (в 2012 г. – около 157 000) новых случаев (24 633 – в ЕС) рака гортани, с разной заболеваемостью в разных регионах мира. Данный рак составляет 1,0% всех случаев злокачественных опухолей (1,1% у мужчин, 0,3% у женщин). Каждый 175-й мужчина и каждая 800-я женщина имеют риск развития рака гортани в течение своей жизни. Риск развития рака гортани в течение жизни составляет 0,4–0,6%.

Приблизительно 80% случаев рака гортани наблюдается у мужчин, 20% – у женщин. Риск выше у людей, которые живут в бедных регионах. Большинство случаев рака гортани наблюдается в пятом и седьмом десятилетиях (средний возраст больных – 60 лет). Меньше 1% случаев рака гортани обнаруживается в возрасте до 30 лет. Заболеваемость раком гортани имеет тенденцию снижаться примерно на 1% в год в развитых странах мира.

Наибольшая заболеваемость наблюдается в Индии, в Турции, Испании, Бразилии, в Италии и во Франции, наименьшая – в Японии, Швеции и Норвегии. Показатель заболеваемости выше у городского населения по отношению к деревенскому населению.

Примерно 1% всех случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на долю рака гортани. В последние десятилетия наблюдается значительное снижение (на 40% – у мужчин, 20% – у женщин) смертности от рака гортани. В 2020 году в мире было зарегистрировано 99 840 (в 2012 г. – около 83 400) случаев смерти (11 561 – в ЕС) от данной карциномы, что составило 1,0% случаев смерти от

Рак гортани почти во всех случаях (более 95% случаев, наблюдается в плоскоклеточном варианте)

Рак гортани в 34–65% случаев наблюдается в преддверии, в 30–51% случаев – во втором отделе (в межжелудочковом отделе), в 1–5% случаев – в подголосовом отделе гортани. в 10–14% поражается не один отдел

Большинство случаев рака преддверия гортани наблюдается на надгортаннике, который по частоте сопровождается карциномой ложных голосовых связок

Рак второго отдела гортани почти всегда наблюдается на голосовых связках. В основном поражается передняя половина голосовых связок. В задней комиссуре голосовых связок карцинома встречается крайне редко

Карцинома преддверия в основном наблюдается умеренно- или низкодифференцированной. карцинома голосовых связок – высоко- или умереннодифференцированной

всех злокачественных заболеваний. Риск смерти от рака гортани составляет 0,2-0,3% в течение жизни людей

Факторы риска для развития рака гортани

- курение
- употребление марихуаны
- регулярное употребление алкогольных напитков
- подвержение воздействию химических канцерогенов
- подвержение воздействию пыли асбеста
- заражение HPI
- заражение H Pylori
- несбалансированная диета

МАИЗО классифицирует курение как одну из причин рака гортани. Примерно 80% случаев рака гортани связано с курением. У курящих лиц риск развития рака гортани в 8-9 раз выше по отношению к некурящим людям. Риск напрямую зависит от количества выкуренных сигарет в день и от продолжительности периода курения (от стажа курения). Риск особенно высок у тех курящих, кто регулярно употребляет алкоголь. Рак гортани, связанный с курением, чаще всего наблюдается выше голосовых связок. Следует отметить, что после отказа от курения со временем риск снижается, на 30% спустя 1-4 года после отмены курения, на 65% спустя 11-19 лет. Несмотря на это, спустя 20 лет после отказа от курения риск рака гортани остается высоким в сравнении с теми, кто никогда не курил. Подвержение воздействию табачного дыма в окружающей среде (пассивное курение), тоже может повышать риск развития рака гортани. По данным, употребление бездымных табачных изделий (насвая, бетели, снаффа) не повышает риск развития рака гортани.

Смолистые вещества марихуаны имеют те же канцерогенные субстанции, которые содержатся в смоле сигареты (см.: глава 10), но еще более вредные в связи с особенностью курения марихуаны, так как при курении марихуаны внутрь втягивается больший объем дыма, который задерживается внутри дольше. По этой причине курение марихуаны может повышать риск рака гортани так же, как курение табачных изделий.

МАИЗО классифицирует регулярное употребление алкоголя как одну из причин рака гортани. Примерно 25% (у мужчин – 27%, у женщин – 12%) случаев рака гортани связано с употреблением алкоголя. Риск рака гортани в 2,5 раза выше у лиц, кто принимает 6 единиц (1 единица соответствует 10 г чистого алкоголя), на 50% выше у тех, кто принимает 1-5,6 единиц алкоголя в день. Прием 1,5 единиц алкоголя в день не повышает риск развития рака гортани. Риск рака гортани у лиц, раньше принимавших алкоголь, снижается на 2% с каждым годом без приема алкоголя. Та-



КТ картина мелкоклеточного рака гортани подголосового отдела гортани у 60-летнего больного, который беспрерывно курил в последние 25 лет по 2 пачки сигарет в день. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Singh H Chahuan A. Case Rep Oncol Med. 2011; Art. cte ID 978676

По данным, дым марихуаны (*Cannabis sativa*) содержит большую концентрацию (в 2 раза) полициклических ароматических углеводородов, чем дым сигареты, который содержит сильные канцерогенные вещества. Наряду с этим, марихуана менее плотно упакована, чем сигаретный табак, и не имеет фильтра, в отличие от сигареты, что приводит к более интенсивному воздействию канцерогенов, находящихся в дыму. По данным, курильщики марихуаны более подвержены заражению HPV-инфекции, которая является одной из основных причин плоскоклеточной карциномы органов головы и шеи. Есть данные о том, что у лиц, курящих марихуану, HPV-позитивные карциномы головы и шеи наблюдаются в 4 раза чаще в сравнении с теми, кто не употребляет марихуану. Есть также данные о том, что тетрагидроканнабинол – ингредиент марихуаны, вызывающий эйфорию, активирует p38 MAPK сигнальный путь, что предотвращает апоптоз, тем самым приводит к неконтрольному делению клеток.

ким образом, спустя 20 лет после прекращения приема алкоголя риск становится равен с теми людьми, которые никогда не принимали алкоголь. Рак гортани, связанный с приемом алкоголя, чаще всего наблюдается выше голосовых связок. Следует отметить, что при сочетании курения с приемом алкоголя конечный эффект не является суммой эффектов двух факторов, а характеризуется многократностью канцерогенного эффекта данных факторов.

Выхлопные газы от сгорания дизельного топлива и бензина, в том числе полициклические ароматические углеводороды, являются химическими канцерогенными веществами для развития рака гортани. Хроническое подвержение воздействию данных веществ повышает риск развития рака гортани на 50-60%. Подвержение воздействию тумана (дыма и паров) сильных неорганических кислот, N-нитрозаминов (*N-nitrosodimethylamine*, *N-nitrosodiethylamine*, *N-nitrosodibutylamine*, *N-nitrosopiperidine* и *N-nitrosomorpholine*), растворителей (*toluene*, *xylene*, *trimethylbenzene*, *naphthalene*, *isopropylbenzene*, *trichloroethylene*, *2-ethoxyethanol*, *isobutylacetate* и т.д.), фталатов и полициклических ароматических углеводородов (в промышленности производства резины) является серьезным фактором риска для рака гортани. Подвержение воздействию ирита тоже способно повысить риск данного рака.

Данные о роли воздействия пыли асбеста в развитии рака гортани противоречивы. Есть данные о том, что асбестоз повышает риск рака гортани на 40%.

Заражение HPV16 классифицируется МАИЗО как одна из причин рака гортани. Примерно 11% случаев рака гортани связано с заражением HPV. У лиц, зараженных HPV, риск развития рака гортани повышается в 5-4 раза.

Риск рака гортани в 2 раза выше у лиц, зараженных *H. Pylori*. У лиц с гастроэзофагеальным рефлюксом данные микроорганизмы (у зараженных лиц) могут выбрасываться в аэрогигиенический тракт – в носоглотку, в полость рта, в том числе в гортань, в результате чего может развиваться хронический ларингит. Хронический ларингит, вызванный гастроэзофагеальным рефлюксом и *H. Pylori*, может повысить риск развития рака гортани.

Несбалансированная диета с недостатком овощей и фруктов в рационе тоже повышает риск рака гортани. По данным, риск развития рака гортани на 36% выше у лиц, употребляющих обработанное мясо. Риск не ассоциируется с употреблением необработанного красного или белого мяса.

Следует отметить, что примерно 95% случаев рака гортани связано с образом жизни и факторами окружающей среды, и эти случаи можно предотвратить путем применения эффективных профилактических мер.



Рак правой голосовой связки у 60-летнего мужчины, который в течение 38 лет работал в области, связанной с асбестом. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Roh S. et al. *Ann Onc* *Clin Onc Med*; 2016, 28 34-39

Joos B. et al. (2009) сообщает о 13-летнем мальчике с плоскоклеточной карциномой гортани (правой истинной голосовой связки), у которого в семейном анамнезе отсутствовал рак гортани и папилломатоз гортани. Иммуногистохимическое исследование антипапилломавирусных антител (HPV16, 18) выявило сильное окрашивание в ядрах клеток опухоли. ISH (in situ hybridization) демонстрировал коэкспрессию ДНК HPV16 и HPV18, что было подтверждено также PCR.

Следует отметить, что рак гортани редко наблюдается у детей и подростков, и по сей день в литературе было описано менее чем 100 случаев.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака гортани

- рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани
- лейкоплакия голосовых связок
- дисплазия слизистой оболочки гортани

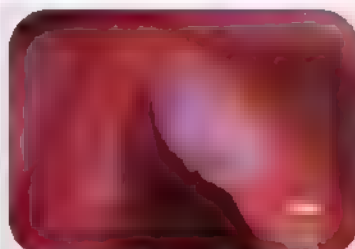
Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается HPV (в основном HPV6 и HPV11). Бородавчатый рост при данной патологии иногда вызывает обструкцию дыхательных путей и изменение голоса. Рецидивирующий респираторный папилломатоз характеризуется бимодальным возрастным распределением: чаще всего у детей в возрасте в среднем 5 лет (*ювенильный тип* – до 12 лет) и у лиц в возрасте четвертого десятилетия (*взрослый тип* – после 12 лет). Рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани в 3-5% случаев перерождается в плоскоклеточный рак данного органа. При рецидивирующем респираторном папилломатозе ювенильного типа могут вовлекаться в процесс трахея, бронхи и легкие, что очень редко наблюдается при взрослом типе. Риск малигнизации в 15-16 раз выше у лиц, ранее получивших радиотерапию по поводу рецидивирующего респираторного папилломатоза. Следует отметить, что плоскоклеточный рак в таком случае имеет довольно неблагоприятный прогноз.

Лейкоплакия представляет собой поражение слизистой оболочки очаговым ороговением многослойного плоского эпителия (см.: глава 5). Лейкоплакия – это неспецифическое клиническое понятие и не имеет специфический патоморфологический эквивалент. Несмотря на то, что «лейкоплакия» в основном применяется для описывания соответствующей клинической патологии ротоглотки и гортани, иногда она используется и при гастроинтестинальных и генитоуринарных патологиях. В патоморфологическом плане данная клиническая нозология описывается как плоскоклеточная гиперплазия, кератоз, гиперкератоз или дисплазия, что нередко создает недоразумение. *Лейкоплакия голосовых связок* (лейкоплакия гортани, в основном наблюдается на голосовых связках) возникает на фоне хронического раздражения (в основном курения, регулярного приема алкоголя, гастроэзофагеального рефлюкса) слизистой оболочки гортани и является своего рода защитной реакцией организма. Иными словами, это местная реакция (метаплазия) к хроническим раздражителям. Лейкоплакия голосовых связок чаще всего наблюдается у курящих людей. Средний возраст больных лейкоплакией гортани составляет примерно 50 лет, что в среднем на 10 лет моложе больных раком гортани. Лейкоплакия является дискератозом, то есть нарушением ороговения, способствующим развитию рака гортани (предраковым состоянием). Цвет кератина ороговевшего эпителия обуславливает белый или сероватый цвет очагов лейко-



Рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани у 27-летнего мужчины HPV16 обнаружился в опухолевой ткани. Доступно по лицензии CC BY 4.0 I. u. Sh. et al. *Cases Rep Otolaryngol*, 2019; Article ID 7394879

Рецидивирующий респираторный папилломатоз наблюдается по всему дыхательному пути – от носовой полости до легких, но чаще всего обнаруживается в гортани. Данное новообразование представляет собой самую распространенную неоплазму гортани у детей и основную причину хрипоты голоса в детстве. Распространенность данной патологии составляет 1-4 случаев на 100.000 детей.



Лейкоплакия правой голосовой связки. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Khmtza N. et al. *PLoS ONE*, 2017, 12 (6) e0180590

плакии. Выделяют *веррукозную* и *плоскую лейкоплакию*. Лейкоплакия примерно в 10% случаев перерождается в карциному гортани.

Примерно у 15% лиц с *дисплазией слизистой оболочки гортани* развивается рак гортани спустя 6 лет после диагноза дисплазии. Дисплазия может развиваться на фоне рецидивирующего респираторного папилломатоза, лейкоплакии или хронического ларингита.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака гортани

- синдром Li-Fraumeni

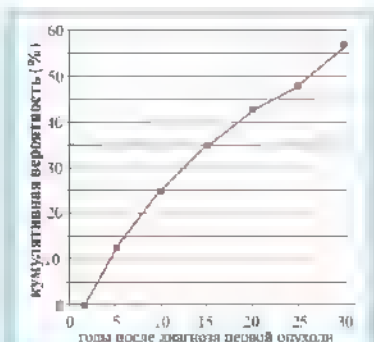
Синдром Li-Fraumeni представляет собой наследственный синдром (тип наследования – аутосомно-доминантный) предрасположенности к развитию (синхронному или метастазному) многих злокачественных опухолей и в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (*17p13.1*) (см. главы 17, 21, 37, 38). В связи с основным спектром злокачественных опухолей (саркомы мягкой ткани, остеосаркомы, рака молочной железы в пременопаузальном возрасте, опухолей головного мозга, лейкемии и аденокортикальной карциномы), характерных для данного состояния, упомянутый синдром также называется *синдромом SBLA* (*sarcoma, breast carcinoma, brain tumors, leukemia, adrenocortical carcinoma*). Синдром не редкий, и один из каждых 5 000–20 000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. Следует отметить, что основные опухоли (см. выше), характерные для синдрома Li-Fraumeni, составляют 70% всех случаев опухолей, обнаруживаемых при данном синдроме, и риск развития других злокачественных опухолей тоже выше. При данном синдроме также часто наблюдается плоскоклеточный рак головы и шеи, включая карциному гортани.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака гортани

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в анамнезе
- пересадка органа в анамнезе
- заражение *HIV*
- определенные злокачественные новообразования в персональном или семейном анамнезе

По данным, *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в анамнезе ассоциируется с повышением риска (в 2,5 раза) развития рака гортани*.

У лиц, перенесших *органную трансплантацию*, риск развития рака гортани выше в 1,6–2,2 раза. Предполагается, что это может быть связано с тем, что у лиц, перенесших пересадку органа, высокая заболеваемость *HPV* благодаря применению иммуносупрессивных препаратов.



Изображение, иллюстрирующее кумулятивную вероятность развития второй злокачественной опухоли с момента диагноза первой злокачественной опухоли у больных синдромом Li-Fraumeni. Согласно данным Nishida M. et al (1998).

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) является экстраэзофагеальным вариантом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и риск развития рака гортани особенно высок у больных ЛФР. ЛФР не характеризуется классическими признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, поэтому также называется «немым рефлюксом». Есть данные о том, что у 50% больных с жалобами на дисфонию обнаруживается ЛФР.

У лиц, зараженных *HIV*, риск рака гортани на 50-170% выше. Это объясняется тем, что у лиц, зараженных *HIV*, выше заболеваемость *HPV*-инфекцией. Кроме того, среди лиц, зараженных данным вирусом, больше курящих.

Риск рака гортани примерно в 6 раз выше у лиц с *карциномой головы и шеи в анамнезе*. Это объясняется с общими канцерогенными факторами: курением, *HIV*-инфекцией и приемом алкоголя. Риск рака гортани выше у лиц с раком легкого, пищевода или мочевого пузыря в анамнезе, что объясняется общими канцерогенными факторами, особенно курением, характерными для данных видов карциномы.

Кроме того, риск выше примерно на 30% в случае злокачественных новообразований в анамнезе, имеющих сильную связь с курением (не включая карциномы головы и шеи), у родственников первой степени.

Рак гортани у родственников первой степени ассоциируется с высоким риском (примерно в 2 раза) развития данной карциномы. Но это, скорее всего, связано с общим или подобным образом жизни.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака гортани

- употребление достаточного количества фруктов и некрахмалистых овощей
- болезнь *Parkinson* в анамнезе

МФИЗО, АИИЗО классифицируют употребление достаточного количества фруктов и некрахмалистых овощей как протективный фактор против орофарингеального рака и карциномы гортани. Риск рака гортани на 45% ниже у лиц, употребляющих большое количество овощей и фруктов.

У больных *болезнью Parkinson* риск рака гортани на 20% ниже по отношению к общему населению. Это, вероятно, связано с низкой распространенностью курения среди людей с упомянутой болезнью.

Пути снижения риска развития рака гортани

Как упомянуто выше, более 90% случаев рака гортани предотвращаемо. Соблюдение некоторых мер профилактики способно снизить риск данной карциномы.

- бросить курение курящим и не начинать некурящим,
- алкоголь принимать умеренно, не больше 14 единиц в неделю (соответствует 140 г чистого алкоголя). Умеренный прием алкоголя – это 1 единица в день для женщин, 2 единицы – для мужчин,
- рабочим следует использовать маски в промышленности резины и асбеста;
- соблюдать сбалансированную диету с достаточным количеством овощей и фруктов. В этом плане особенно эффективна так называемая «средиземноморская диета»,
- соблюдать протективные меры от заражения *HPV*.

По данным, риск развития *HPV*-ассоциированных карцином головы и шеи в 1.5-4 раза выше у больных, зараженных *HIV* по отношению к *HIV*-незараженным людям с *HPV*-инфекцией.

Риск развития *HPV*-ассоциированных карцином головы и шеи самостоятельно ассоциируется с образом половой жизни, с числом половых партнеров в последнее время и в течение жизни в целом.

Риск развития рака гортани как второй первичной опухоли особенно высок у лиц с плоскоклеточной карциномой головы и шеи в анамнезе. Данная ассоциация объясняется общими канцерогенными факторами для плоскоклеточных карцином головы и шеи.



Основные некрахмалистые овощи

Идентифицированы 5 генов, наследуемые мутации в которых ассоциируются с развитием наследственной болезни *Parkinson*. В зависимости от гена, в котором произошла мутация, риск определенных злокачественных опухолей может снижаться, а некоторых – повышаться.

ГЛАВА 9

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ТРАХЕИ

Рак трахеи – одна из редких злокачественных опухолей, которая составляет примерно 0,1–0,4% всех злокачественных новообразований. Показатель заболеваемости карциномой трахеи составляет примерно 2–6 случаев на 1 000 000 населения в год.

Плоскоклеточный рак трахеи примерно в 3 раза чаще встречается у мужчин в сравнении с женщинами, но аденоидная кистозная карцинома у представителей обоих полов наблюдается с одинаковой частотой. Плоскоклеточный рак трахеи чаще всего наблюдается в 5–8-ом десятилетиях жизни. Рак трахеи примерно в 150–200 раз реже наблюдается по сравнению с карциномой легкого. Он наблюдается реже и по отношению к карциноме гортани.

Факторы риска для развития рака трахеи

- курение
- загрязнение воздуха специфической пылью
- подвержение воздействию радиоактивного излучения
- заражение HPV

Курение является основным канцерогенным фактором в развитии рака трахеи. 77–86% больных раком трахеи – это курящие люди. Следует отметить, что курение играет особую роль в развитии плоскоклеточного рака трахеи, но мнения о его роли в возникновении аденоидно-кистозной карциномы данного органа противоречивы.

Загрязнение воздуха специфической пылью (никеля, асбеста, древесины), связанной с промышленностью, считается фактором, способствующим развитию рака трахеи.

80–90% всех новообразований трахеи составляют злокачественные опухоли.

Рак трахеи наблюдается в следующих патогистологических вариантах:

- плоскоклеточный рак
- аденоидно-кистозная карцинома,
- мукоэпителиальная карцинома,
- аденокарцинома,
- овсяноклеточный рак
- плеоморфный (саркоматоидный) рак

Плоскоклеточный рак составляет примерно 50–75% всех случаев рака трахеи, аденоидно-кистозный рак – 15–16%.

По распространенности карциномой опухоли занимает третье место после указанных двух вариантов карциномы трахеи.

Плеоморфный рак трахеи является разновидностью плоскоклеточного рака и наблюдается крайне редко. Он также называется веретенообразной карциномой, карциносаркомой или псевдосаркомой.

По данным, рак трахеи часто метастазирует метастатическим образом сочетается с орофарингеальным раком, раком гортани или легкого (до или после).

Предполагается, что облучение трахеи или смежных трахее органов по поводу злокачественных опухолей может привести к развитию рака трахеи

Заражение HPV тоже считается возможной причиной рака трахеи

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака трахеи

- хронический трахеобронхит
- рецидивирующий респираторный папилломатоз

Плоскоклеточная метapлазия на фоне хронического трахеобронхита (особенно у курящих людей) может способствовать развитию рака трахеи

Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается HPV (в основном HPV6 и HPV11) и характеризуется бимодальным возрастным распределением (см. глава 8) чаще всего у детей в возрасте, в среднем, 5 лет (ювенильный тип до 12 лет) и у лиц в возрасте четвертого десятилетия (взрослый тип после 12 лет) При рецидивирующем респираторном папилломатозе ювенильного типа может вовлекаться в процесс и трахея Рецидивирующий респираторный папилломатоз в 3-5% случаев перерождается в плоскоклеточный рак Риск малигнизации в 15-16 раз выше у лиц, ранее получивших радиотерапию по поводу рецидивирующего респираторного папилломатоза

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака трахеи

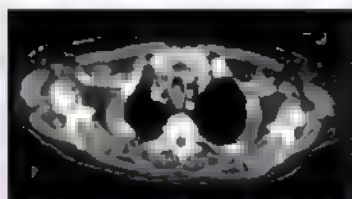
Есть данные о случаях карциномы трахеи в анамнезе у родственников первой степени больных данной карциномой, что косвенно указывает на роль генетической предрасположенности в отдельных случаях Но это, скорее всего, связано с подверганием воздействию общих канцерогенных факторов В связи с тем, что заболеваемость раком трахеи невысока, проведено мало исследований, изучающих подобные аспекты данного рака

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака трахеи

- рак легкого в персональном анамнезе
- рак трахеи в семейном анамнезе

У лиц с плоскоклеточным раком легкого в анамнезе риск может быть выше по отношению к общему населению

Рак трахеи в анамнезе у родственников первой степени может ассоциироваться с высоким риском развития данного рака Данная ассоциация, скорее всего, связана с под-



КТ картина веретенообразной саркоматоидной карциномы у 75-летнего больного с ХОБЛ Больной курит длительное время, но бросил 4 года назад Доступно по лицензии CC BY 4.0 Gurne J P et al J Cardiothor Surg, 2016; 11 :28



Рецидивирующий респираторный папилломатоз трахеи у 42-летнего курящего мужчины, который заразился HPV-инфекцией при рождении Доступно по лицензии CC BY 4.0 Tran M N et al Respir Case Rep, 2018; 6 :371

По данным, плоскоклеточный рак трахеи сильно ассоциируется с определенными плоскоклеточными карциномами головы и шеи По мнению исследователей, 40% случаев плоскоклеточного рака трахеи синхронно или метастатически ассоциируется с плоскоклеточной карциномой ротоглотки, гортани или легкого Данная ассоциация может объясняться общими экзогенными канцерогенными факторами - курением, загрязнением воздуха специфической пылью и HPV-инфекцией

верганием воздействию одних и тех же факторов окружающей среды

*Состояния, ассоциирующиеся с пониженным
риском развития рака трахеи*
Не известны

Пути снижения риска развития рака трахеи

Учитывая тот факт, что заболеваемость раком трахеи очень низкая, не разработаны меры, которые могли бы снизить риск рака данной карциномы. Несмотря на это, определенные меры снижают данный риск

- следует бросить курение курящим людям и не начинать некурящим,
- рабочим следует использовать маски в промышленности никеля, асбеста, древесины

ГЛАВА 10

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого занимал 1-ое место среди злокачественных новообразований у мужчин и 3-ое у женщин по всему миру в 2020 г. В данном году по всему миру было зарегистрировано 2 206 771 новый случай (в 2012 г. около 1.83 миллиона) рака легкого (в ЕС 318 327). Рак легкого составляет 11.4% всех случаев злокачественных новообразований. Каждый 13-й мужчина и каждая 17-ая женщина имеет риск развития рака легкого в течение своей жизни в развитых странах. Больше половины (56%) случаев рака легкого наблюдается в возрасте <75 лет. Показатель заболеваемости раком легкого достигает 53-54 случаев на 100 000 мужчин и 33-34 случая на 100 000 женщин в странах с высокой заболеваемостью данными новообразованиями.

Рак легкого у людей европеоидной расы наблюдается чаще по отношению к афроамериканцам и азиатам. Риск выше у людей, живущих в бедных регионах стран. В последнее десятилетие в Великобритании заболеваемость раком легкого снизилась на 4%, при этом она снижалась на 8% у мужчин, но повысилась на 18% у женщин.

18% случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на долю рака легкого. В 2020 г по всему миру было зарегистрировано 1 796 144 случая смерти (в 2012 г. около 1.59 миллиона) от рака легкого (в ЕС 257 293). По смертности рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей у мужчин, второе у женщин. По сравнению с 1970-ми гг. смертность от рака легкого снизилась на 23% в последнее время, при этом наблюдалось снижение данного показателя на 52% у мужчин, повышение – на 91% у женщин в Великобритании. Ожидается снижение смертности от рака легкого на >20% в течение следующих двух десятилетий в развитых странах.

Самая высокая заболеваемость раком легкого у мужчин наблюдается в Европе, Северной Америке и Восточной Азии (в Китае, Японии, Корее), самая низкая – в Черной Африке, у женщин – в Северной Америке, в Западной и Северной Европе, в Австралии и Новой Зеландии, и Восточной Азии, самая низкая – в Черной Африке. Разница в заболеваемости раком легкого отражает уровень и стабильность эпидемии курения. В странах, где эпидемия курения достигла пика в середине прошлого века (в Дании, Великобритании, США), заболеваемость снижается у мужчин и повышается у женщин. В тех странах, где пик эпидемии курения наблюдался позже (в Испании, Венгрии) заболеваемость опять снижается у мужчин и более высоким темпом повышается у женщин. В тех странах, где уровень эпидемии курения продолжает повышаться (в Китае, Индонезии, и в некоторых странах Африки), параллельно повышается и заболеваемость раком легкого и ожидается повышение в следующих нескольких десятилетиях. Рак легкого является ведущей причиной смерти от злокачественных опухолей у мужчин в восточной Европе, Западной Азии (особенно в республиках бывшего СССР), Северной Америке.

Рак легкого наблюдается в следующих патоморфологических вариантах:

- мелкоклеточный рак (20-25%)
- немелкоклеточный рак (75-80%)
- плоскоклеточный рак (35-40%)
- аденокарцинома (30-40%),
- крупноклеточный рак (10-15%).

Факторы риска для развития рака легкого

- курение
- подвержение воздействию радона, связанного с местом проживания
- загрязнение воздуха специфической пылью
- подвержение воздействию пыли асбеста
- подвержение воздействию пыли кремня
- подвержение воздействию выхлопных газов дизельных двигателей
- работа художника и маляра
- подвержение воздействию тетрахлордибензо-п-диоксида
- подвержение воздействию мышьяка и его неорганических соединений
- подвержение воздействию сварочного дыма
- подвержение воздействию минерального масла
- другие профессиональные факторы
- загрязнение атмосферного воздуха
- загрязнение воздуха в помещениях
- употребление красного мяса выше нормы
- другие пищевые факторы
- подвержение воздействию радиоактивных излучений

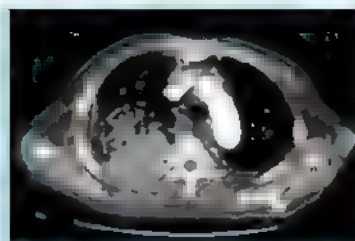
МАИЗО классифицирует курение и подвержение воздействию табачного дыма окружающей среды (так называемое *пассивное курение*) как одну из причин рака легких. Курение является основным канцерогенным фактором в развитии рака легкого. 86% случаев рака легких (90% у мужчин, 80% у женщин) связывается с курением, при этом 83% с активным, 3% с пассивным. В 15% случаев рак легкого у некурящих связан с пассивным курением.

Учитывая тот факт, что курение широко распространялось после Первой мировой войны, смерть от рака легкого у мужчин достигала высоких цифр и занимала первое место среди всех злокачественных новообразований, начиная с первой половины XX века. В последние десятилетия все больше женщин стали курить, что резко повысило заболеваемость раком легкого среди женского пола. Следует отметить, что риск рака легкого у курящих женщин гораздо выше по отношению к курящим мужчинам.

В сигаретном дыме содержится большое число вредных органических и неорганических химических веществ (около 7.000, в том числе более 70 канцерогенных агентов), включая никотин (привычка к курению вызывается именно никотином), монооксид углерода (CO), табак специфичные нитрозамины (*nitroso nor-nicotine*, *nitrosopyrrolidine*, *nitrosodimethylamine*), бензен, бенз(а)пирен, формальдегид, бензол, 2-нафтиламин, винил-хлорид, 4-3-аминобифенил, кадмий, мышьяк, никель, хром, бериллий, смола и т.д.), многие из которых являются фармакологически активными,

Плоскоклеточный рак – самая распространенная карцинома у курящих людей, аденокарцинома – у некурящих

Плоскоклеточная и мелкоклеточная карциномы, которые сильнее ассоциируются с курением, чаще всего наблюдаются периферически, аденокарцинома – периферически

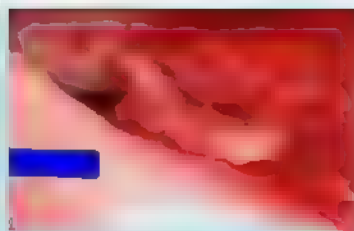


КТ картина аденокарциномы верхней доли правого легкого у 63-летнего курящего. У больного синхронно были обнаружены также плоскоклеточный рак правого нижнедолевого бронха и нейроэндокринная карцинома левого главного бронха. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Kashif M et al. J Med Case Rep, 2017; 11: 245-250

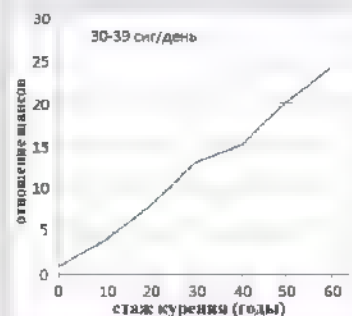
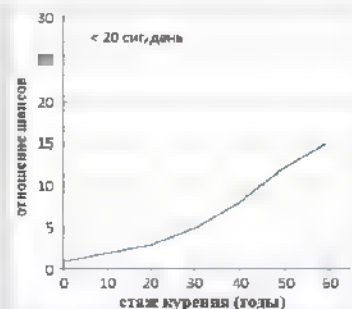
токсичными, мутагенными и канцерогенными и способны накапливаться в организме. Упомянутые и другие, не указанные, вещества оказывают канцерогенное действие на бронхиальные и альвеолярные эпителии легких и способствуют развитию рака данного органа. *Никотин* из легких всасывается в кровь и, подвергаясь метаболизму в клетках легких, печени и почек, превращается в нитрозамины, которые вызывают опасность не только для легких, но и для большинства тканей организма с точки зрения канцерогенеза. *Нитрозамины* — это группа канцерогенов, образующихся из алкалоидов табака. Они являются этиологическим фактором рака легких, ротовой полости, головы и шеи, пищевода, поджелудочной железы и др. у людей, употребляющих табак. При взаимодействии с нитрозаминами молекулы ДНК изменяют свою структуру (происходит мутация), что служит началом злокачественного роста. Следует отметить, что многие из вышеуказанных канцерогенов повреждают ДНК путем образования *Об-аддукты* при взаимодействии с ней. *Смолы* — это то, что содержится в табачном дыме, за исключением газов, никотина и воды. Другими словами, каждая частичка смолы состоит из многих вредных органических и неорганических веществ. Дым попадает в дыхательные пути, конденсируется и образует смолу, которая оседает в дыхательных путях, тем самым вызывая рак и другие заболевания легких.

Курение повышает риск рака легкого в среднем в 15-30 раз. Уровень риска строго зависит от «стажа» курения и от количества выкуриваемых сигарет в день, но длительность опыта курения является более сильным фактором. При этом выкуривание одной пачки в день в течение 40 лет более рискованно в этом плане, чем выкуривание 2 пачек в день при 20-летней длительности опыта курения. Выкуривание 5 сигарет в день повышает риск развития рака легкого в 5 раз, 20 сигарет — в 10 раз. Риск еще очень сильно зависит от возраста, с которого впервые началось курение. Начало курения на каждые 5 лет раньше повышает риск рака легкого примерно на 40%. Прекращение курения снижает риск рака легкого. Риск смерти в возрасте до 75 лет от рака легкого составляет 16% у лиц, кто продолжает курить до конца жизни, 10% у тех, кто бросает курение в возрасте до 60 лет, 6% у людей до 50 лет, 3% до 40 лет, примерно 2% до 30 лет. Наряду с этим риск рака легкого ниже у лиц, ранее курящих по сравнению с ныне курящими людьми, и разница повышается по мере увеличения продолжительности времени с момента прекращения курения. У лиц, бросивших курение 7 лет назад, риск данного рака снижается на >40%, 12 лет назад — на >70%. Уменьшение числа выкуриваемых в день сигарет тоже способно снизить этот риск.

Как упомянуто выше, *подвержение воздействию табачного дыма окружающей среды* (пассивное курение) повышает риск рака легкого в среднем на >30%. Подвержение



Бронхоскопическая картина нейтроэндокринной карциномы (смешанной мелко-клеточной и крупноклеточной) левого главного бронха у предыдущего больного.



Риск развития рака легкого в зависимости от интенсивности курения и от стажа курения. Согласно данным Lubin J.H., Caporaso N.E. (2006)

интенсивному воздействию табачного дыма окружающей среды способно повысить данный риск в 2 раза. Установлено, что риск развития рака легких в 2 раза выше у некурящего человека, супруг/супруга которого курит. Есть данные о том, что интенсивное пассивное курение повышает риск мелкоклеточного рака легкого в 3 раза в сравнении с теми, кто никогда не курил.

Следует отметить, что курение особенно повышает риск развития мелкоклеточного (почти всегда данный вариант ассоциируется с курением) и плоскоклеточного рака легкого. По отношению к указанным вариантам аденокарцинома легкого меньше ассоциируется с курением (особенно у женщин).

МАИЗО классифицирует *подвержение воздействию радона (Rn^{222}), связанного с местом проживания*, как одну из причин рака легкого. По данным Агентства Защиты Окружающей Среды США, подвержение воздействию радона является второй после курения причиной рака легкого (первой у некурящих людей). 9% случаев смерти от рака легкого в Европе связывается с воздействием радона, связанного с помещением. Rn^{222} является продуктом расщепления Rn^{226} (период полураспада 1620 лет), который образуется при ядерном распаде урана и широко распространен в земной коре (в составе скал и почва). Rn^{222} , перемещаясь из скал и почв к поверхности земли, накапливается в закрытых местах (в герметизированных помещениях с плохой вентиляцией), особенно в подвальных помещениях. Всемирная Организация Здравоохранения считает лимит безопасности концентрации Rn^{222} в воздухе помещений на уровне 100 Bq/m^3 (по всему миру этот показатель составляет в среднем 10 Bq/m^3). Особенно интенсивно подвергаются воздействию этого фактора шахтеры. Есть данные о том, что в начале XX века 75% шахтеров скончались от рака легкого.

Источником примерно 10% изотопов радона являются строительные материалы. Среди строительных материалов наибольшую опасность представляют горные породы вулканического происхождения (гранит, пемза, туф), а наименьшую - дерево, известняк, мрамор, гипс. Канцерогенное действие радона объясняется альфа-излучением из дочерних продуктов радиоактивного распада Rn^{222} . Риск рака легкого повышается на 16% на каждые 100 Bq/m^3 прироста уровня радона в помещении. Средний уровень радона в помещении в Европе составляет 20 Bq/m^3 . Следует отметить, что в последнее время результаты некоторых исследований не подтверждают роль данного фактора в развитии рака легкого.

Загрязнение воздуха специфической пылью, связанной с промышленностью (мышьяка, бериллия, кадмия, хрома, никеля, железа, древесины), считается фактором, способствующим развитию рака легкого. Подвержение воздей-

Табачный дым в помещении состоит из смеси выдыхаемого дыма и вторичного потока дыма сигареты (*second hand smoke*) со всеми компонентами, и при пассивном курении некурящие люди подвергаются воздействию всех соответствующих канцерогенов, но в меньшей концентрации. Нет безопасного уровня табачного дыма в помещении. В последнее время был определен новый путь воздействия табачного дыма - воздействие поллютантов, которые остаются на поверхностях в помещении и в пыли на длительный период после курения (*third hand smoke*). Некоторые из адсорбированных веществ могут вновь эмитироваться и перейти в газовое состояние, войдя в реакцию с другими поллютантами, тем самым могут образовывать более опасные соединения. Традиционные методы уборки не могут эффективно удалить такие поллютанты из помещения, и люди подвергаются воздействию данных соединений очень долго. По данным 35-40% людей подвергаются пассивному курению, что составляет причину 21 400 случаев смерти от рака легкого в год по всему миру.

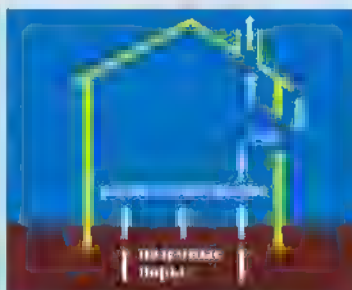
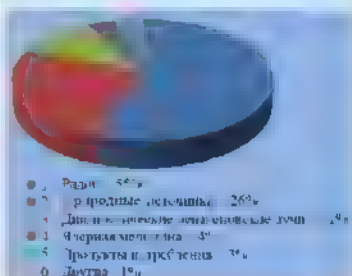


Схема поступления и движения радона в помещении. Радон в помещении может поступать также в составе воды (особенно через душ), если дома используется артезианская или колодезная вода.



Источники радониты, которая действует на организм человека

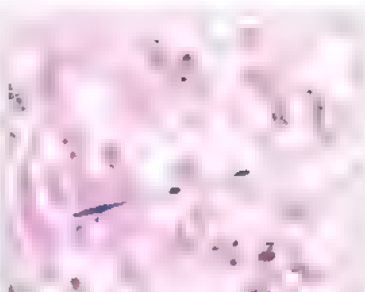
ствием таких факторов особенно связано с соответствующими профессиями. В целом, примерно 20% случаев рака легкого у мужчин и 5% у женщин связываются с профессиональными факторами

МАИЗО классифицирует *подвержение воздействию пыли асбеста* как одну из причин рака легкого. Данный фактор повышает риск развития рака легкого в 3 раза. Примерно 6-8% случаев рака легкого связывается с загрязнением воздуха асбесто содержащей пылью. Асбест – это группа волокнистых минералов, которые находятся в почве и скалах и состоят, в основном, из кремния и кислорода. Обладая огнестойкостью, кислотоупорностью, теплоизолирующими и электроизолирующими свойствами, асбест широко используется во многих отраслях промышленности. Таким образом, люди подвергаются воздействию асбеста в основном в связи с профессиональными факторами. После вдыхания волокна асбеста они застревают в слизистой дыхательных путей или в ткани легких. Спустя много лет, раздражая окружающие клетки, волокна асбеста их поражают и способствуют развитию рака легкого. Риск развития рака легкого линейно повышается по мере увеличения продолжительности контакта с воздухом, загрязненным асбесто содержащей пылью. Смертность от рака легкого примерно на 80% выше у лиц, работающих с индустрией асбеста. Заболеваемость раком легкого в 20-25 раз выше у курящих людей, работающих на производстве асбеста, в сравнении с некурящими людьми, работающими в указанной области. Курение и асбест оказывают синергетический эффект относительно развития рака легкого (при сочетании данных факторов окончательный эффект выше суммы эффектов данных факторов в отдельности)

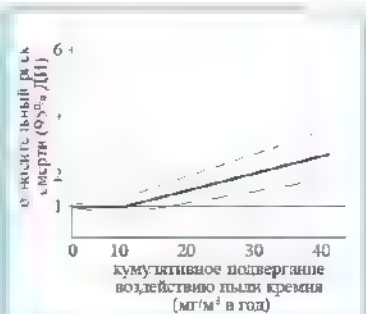
МАИЗО классифицирует *подвержение воздействию пыли кремния* как одну из причин рака легкого. Примерно 0.02% случаев рака легкого связывается с пылью кремния в развитых странах (особенно у лиц, работающих в производстве стекол и кирпичей). Риск рака легкого на 55% выше у каменщиков в сравнении с общим населением. Предполагается, что рак легкого особенно чаще развивается у людей с силикозом, которые подвергались воздействию пыли кремния

Риск рака легкого также значительно выше у лиц, работающих в *производстве стекловаты* (не у потребителей), в индустрии железа и стали

МАИЗО классифицирует *подвержение воздействию выхлопных газов дизельных двигателей* как одну из причин рака легкого. Примерно 0.02% случаев рака легкого связывается с данным фактором в развитых странах. Риск рака легкого примерно на 20-50% выше у профессиональных шоферов машин с дизельным двигателем по отношению к общему населению



Разбросанные асбестовые тела в фибротически измененной ткани легкого (после аутопсии) у 81-летней домохозяйки, которая в течение 27 лет встрягивала, чистила и мыла рабочую одежду мужа, который работал на канаром в асбесто-технической промышленности (окраска берлинской лазурью, 400x). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Schneider J. et al., *J Occup Med Toxicol*, 2014, 9: 39-42



Риск смерти от рака легкого у шахтеров урановых шахт в Германии в 1946-2003 гг. в зависимости от кумулятивного подвержения пыли кремния (с поправкой на радон и мышьяк). Согласно данным Sogl M. et al (2012)

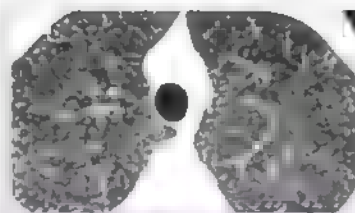
МАИЗО классифицирует *работу художника и маляра* как одну из причин рака легкого. Предполагается, что данный риск связан с подверганием воздействию растворителей красок. Примерно 0,01% случаев рака легкого в развитых странах связывается с указанными профессиями. Риск рака легкого примерно на 20-60% выше у художников и маляров по отношению к общему населению.

МАИЗО классифицирует *подвержение воздействию тетрахлордibenзо-*p*-диоксида* (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)) как одну из вероятных причин рака легкого. Данное химическое соединение часто кратко называют *диоксином*. Диоксин является побочным продуктом при синтезе (и при сгорании) многих органических соединений, в том числе *оранжевого реагента*, который применялся как гербицид и дефолиант во Вьетнамской войне с 1961 по 1971 годы вооруженными силами США (см., глава 31). В мирное время воздействию данного соединения подвергаются лица, работающие в производстве и применении пестицидов и гербицидов. Кроме того, люди, работающие на заводах утилизации производственных и муниципальных отходов, тоже подвергаются воздействию данного соединения.

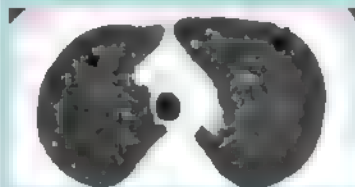
Подвержение воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка классифицируется МАИЗО как одна из причин рака легкого. Люди подвергаются воздействию данного фактора в связи с особенностью работы – в производстве металлов, пестицидов и лесоматериалов. Кроме того, мышьяк поступает в организм в составе питьевой воды, особенно артезианской и колодезной (см.: главы 29, 30). Предполагается, что примерно 0,003% случаев рака легкого в развитых странах связано с подверганием воздействию данных веществ.

Подвержение воздействию сварочного дыма классифицируется МАИЗО как одна из причин рака легкого. У лиц, длительно и регулярно подвергающихся воздействию сварочного дыма, развивается пневмосидероз (интерстициальная пневмония, фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких), который может способствовать развитию рака легкого. По данным, 4% рака легкого связано с подверганием воздействию сварочного дыма. Риск рака легкого на 25-40% выше у сварщиков по отношению к общему населению. Есть данные о том, что смертность от рака легкого среди сварщиков нержавеющей стали выше на 30-50%.

Несмотря на то, что *минеральное масло* не классифицируется МАИЗО как одна из причин рака легкого, предполагается, что примерно 0,01% случаев рака легкого в развитых странах связано с данным веществом. По данным, лица, работающие в соответствующих отраслях, имеют примерно на 60% выше риск развития рака легкого по отношению к общему населению.



Диффузное гранулематозное поражение легких у 36-летнего мужчины, работающего в производстве (7 лет) стекловаты. С разрешения Environmental Health Perspectives Ferrara A S. et al. *Envir Health Perspect*, 2010. 118: 249-252.



Двустороннее ретикулонодулярное интерстициальное помутнение в легких (пневмосидероз или «легкие сварщика») у сварщика со стажем 15 лет. Доступно по лицензии СС BY 3.0. Khalid I. et al. *Cases J*, 2009, 2: 6639-6641.

Загрязнение атмосферного воздуха твердыми частицами классифицируется МАИЗО как одна из причин рака легкого. Атмосферный воздух загрязняется *твердыми частицами, летучими органическими веществами, серными и азотными соединениями в ходе натуральных процессов*. Твердые частицы представляют собой смесь неорганических и органических веществ, которые существуют в атмосферном воздухе в виде твердого вещества и жидкости. Примерно 8% случаев рака легкого связывается с загрязнением атмосферного воздуха твердыми частицами. Риск развития аденокарциномы легкого повышается на 40% на каждые 10 мкг/м^3 прироста загрязнения атмосферного воздуха твердыми частицами размером $< 2.5 \text{ мкм}$ (PM_{2.5} – *рапидлате тапир* 2.5), на 30% на каждые 10 мкг/м^3 прироста PM₁₀. В отличие от твердых частиц размером $> 10 \text{ мкм}$, которые фильтруются и элиминируются естественными механизмами дыхательных путей, мельчайшие частицы размером $< 10 \text{ мкм}$ пенетрируют глубоко в ткань легких и вызывают серьезные повреждения. По указанной причине риск рака легкого выше у людей, живущих вблизи магистральных дорог, что связывается с воздействием воздействию выхлопных газов дизельных двигателей, содержащих не только ароматические углеводороды, но и PM_{2.5} и PM₁₀. Следует отметить, что твердые частицы, загрязняющие атмосферный воздух, распространяются из искусственных источников: дорожного транспорта (25%), промышленных процессов без горения (24%), индустриальных процессов горения (17%), коммерческих и резиденциальных процессов горения (16%) и электростанций (15%). *Летучие органические вещества* представляют собой широкий диапазон органических соединений – углеводородов (метана, бензена, полициклических ароматических углеводородов, бутадиена, толуена и т.д.), галогенуглеводородов и окислителей. С точки зрения канцерогенеза метан не представляет собой опасность, но бензен, некоторые полициклические ароматические углеводороды (бензантрацен, 3,4-бензпирен), бутадиен имеют канцерогенный потенциал. Роль *натуральных источников* (вулканов, песчаных бурь, лесных пожаров и т.д.) в загрязнении атмосферного воздуха незначительна.

Загрязнение воздуха в помещении считается одной из возможных причин рака легкого. Подвержение воздействию выбросов от сгорания угля для бытовой потребности МАИЗО классифицируется как одна из причин рака легкого. Риск рака легкого примерно в 3-5 раз выше у людей, кто для бытовой потребности используют уголь как топливо. Но подвержение воздействию выбросов от сгорания дров считается возможной причиной данной карциномы. Несмотря на то, что распространение курения среди женщин в Китае несравнимо ниже по отношению к Европе, заболеваемость раком легкого у женщин выше в Китае в сравнении со многими странами Европы. По мнению соответ-



Схематическое изображение соотношения размеров твердых частиц, загрязняющих атмосферный воздух



Один из основных источников PM_{2.5} – дорожный транспорт на дизельном топливе



Один из основных источников PM_{2.5} – индустриальные процессы

По данным последних исследований, ежегодно в Китае 4 000 людей умирают от заболеваний, вызванных загрязнением атмосферного воздуха твердыми частицами.

ствующих исследователей, данный аргумент отражает уровень загрязнения воздуха дымом угольных печей и кулинарным дымом в неветилируемых помещениях

Употребление красного мяса выше нормы классифицируется МАИЗО как возможная причина рака легкого. У лиц, употребляющих красное мясо выше нормы, риск рака легкого выше примерно на 20%.

Некоторые факторы, связанные с пищей и пищевыми добавками (масло, ретинольные и бета-каротин-содержащие пищевые добавки), классифицируется МАИЗО как возможная причина рака легкого.

Рентгеновское и гамма-излучение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака легкого. Примерно 1,3% случаев рака легкого в развитых странах связывается с радиацией, 0,8% с радиотерапией, 0,3% с диагностической радиацией, 0,2% – с естественной фоновой радиацией

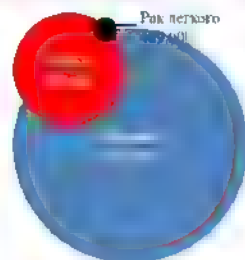
Заболевания и патологии, способствующие развитию рака легкого

- интерстициальные заболевания легких (идиопатический пульмонарный фиброз, системный склероз, пневмокониозы)
- хронические обструктивные заболевания легких (хронический бронхит, эмфизема легких,
- резидуальный процесс после пневмонии и туберкулеза легких
- рецидивирующий респираторный папилломатоз

Хронические заболевания легких (идиопатический пульмонарный фиброз, системный склероз, пневмокониозы, хронический бронхит, эмфизема, наличие пневмонии и туберкулеза легких в анамнезе) повышают риск развития рака легкого примерно в 2 раза (см. ниже). В 70-80% случаев рака легкого хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) predisponируют раку данного органа. Повышение риска рака легкого у некурящих людей упомянутыми заболеваниями является более сильным аргументом в пользу того, что указанные заболевания способны повышать данный риск. Механизм развития рака легкого при упомянутых заболеваниях объясняется тем, что продолжительные повреждения при хронических заболеваниях способны привести к генетическим изменениям в клетках легких и, тем самым, к развитию данного рака.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается HPV инфекцией (в основном HPV6 и HPV11) и характеризуется бородавчатым поражением дыхательных путей (см.: глава 8). В 1% случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза ювенильного типа могут вовлекаться в процесс бронхи и легкие, что очень редко наблюдается при взрослом типе. Рецидивирующий респираторный

Несмотря на то, что всего 4-6% китайских женщин курящие (21-27% курящие женщины на Западе), заболеваемость раком легкого среди китайских женщин очень высока (21/100 000). Таким образом, по отношению к западным женщинам рак легкого у китайских женщин реже ассоциируется с курением. Высокая заболеваемость раком легкого у китайских женщин объясняется тем, что во многих китайских домах для приготовления пищи в основном используют твердое топливо (уголь, древесина и т.д.), что приводит к загрязнению воздуха в помещении. Кроме того, для отопления домов в Китае часто используется каменная печь или традиционный китайский кан, которые загрязняют воздух в помещении круглогодично. Было установлено, что использование твердого топлива для приготовления пищи повышает риск развития рака легкого в 4 раза, использование кана для отопления домов и в 8 раз.



Графическое изображение соотношения Курения, ХОБЛ и рака легкого в США в 2012 г. Согласно данным Lambert A.A., Dransfield M.T. (2016).



Графическое изображение соотношений ХОБЛ и рака легкого. Согласно данным Young R.P. et al. (2011).

папилломатоз в 3-5% случаев (1% – при ювенильном, 3-7% – при взрослом типе) перерождается в плоскоклеточный рак данного органа. Рак легкого при рецидивирующем респиаторном папилломатозе в основном ассоциируется с HPV11. Риск малигнизации еще выше у курящих лиц и у тех, кто получил радиотерапию

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака легкого

Рак легкого в анамнезе у родственников первой степени ассоциируется с повышенным риском данного злокачественного новообразования. До сих пор до конца не выяснено, какие гены могут привлекаться в подобных случаях. Следует отметить, что метаболизм большинства канцерогенов табачного происхождения совершается цитохромом P450 или элиминируется в результате конъюгации с помощью энзима глутатион S-трансферазы. Полиморфизм генов, кодирующих упомянутые энзимы, может играть роль в склонности к развитию рака легкого у родственников.

По сей день известно немного генов, наследственные мутации в которых ассоциируются с семейным раком легкого:

- наследственные мутации в гене *EGFR*
- синдром Li-Fraumeni
- наследственные мутации в гене *CDKN2A*
- синдром Peutz-Jeghers
- наследственная ретинобластома
- BRCA1* синдром предрасположенности к развитию опухолей

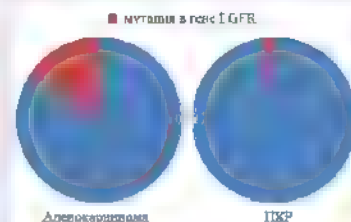
Наследственные мутации в гене *EGFR* (7p11.2) способствует развитию рака (аденокарциномы) легкого, особенно у некурящих женщин (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует рецептор эпидермального фактора роста, который, переправляясь через мембрану клетки, внешним концом связывается с лигандами, а внутренний конец находится в цитоплазме. После связывания данного рецептора с лигандами в цитоплазме активируется соответствующий сигнальный путь, и сигнал о делении клеток передается в ядро.

Следует отметить, что примерно 8% случаев рака легкого у мужчин и 20% у женщин не ассоциируются с курением. В развитии большинства данных случаев играют роль мутации в гене *EGFR*. Данные мутации в большинстве случаев являются соматическими, но реже они бывают и наследственными. Следует отметить, что мутации в гене *EGFR* в случаях рака легкого (немелкоклеточного рака легкого) чаще обнаруживаются у азиатов по отношению к людям европеоидной расы (соответственно, в 30-40% и 10-15% случаев рака легкого). Наследственные мутации в гене *EGFR* называются T790M, которые обнаруживаются в 1%



Двустороннее узловое поражение легких (самое большое проявляется как кистозное образование) у 38-летней женщины рецидивирующим респиаторным папилломатозом. Впервые был обнаружен в гортани в детстве, поражение трахеи обнаружено в возрасте 30 лет. До 42-летнего возраста больной проведено 80 эндоскопических процедур. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Kutan J et al. *Am J Med Case Rep*, 2015, 3 (11) 352-358

Примерно 8% случаев рака легкого появляется в связи с наследственной предрасположенностью к развитию данного рака.



Генетический профиль аденокарциномы и ГЛР легкого относительно гена *EGFR*

случаев немелкоклеточного рака легкого и выявлены в некоторых семьях с семейным раком легкого

Синдром Li-Fraumeni представляет собой наследственный синдром (тип наследования – аутосомно-доминантный) предрасположенности к развитию (синхронному или метасинхронному) многих злокачественных опухолей и в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1). Один из каждых 5 000–20 000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством (см.: главы 17, 21, 37, 38). В связи с основным спектром злокачественных опухолей (сарком мягкой ткани, остеосаркомы, рака молочной железы в пременопаузальном возрасте, опухолей головного мозга, лейкомии и аденокортикальной карциномы), характерных для данного состояния, упомянутый синдром также называется **синдромом SBLA** (*sarcomas, breast carcinoma, brain tumors, leukemia, adrenocortical carcinoma*). Следует отметить, что основные опухоли (см. выше), характерные для синдрома Li-Fraumeni, составляют 70% всех случаев опухолей, обнаруживаемых при данном синдроме, и риск развития других злокачественных опухолей тоже выше. Риск развития второй злокачественной опухоли достигает 30–57% (третьей 4–37%) при данном синдроме и несравнимо выше (в 83 раз) у лиц, первая опухоль у которых обнаружилась в возрасте от рождения до 19 лет (в 10 раз – в возрасте 20–44 лет, в 15 раз – в возрасте >45 лет). Аденокарцинома легкого развивается у 7–22% больных данным синдромом и не ассоциируется с курением.

Наследственные мутации в гене *CDKN2A* (9p21.3) составляют причину 40% случаев **синдрома семейного множественного атипического невуса (FAMMM – familial atypical multiple mole melanoma syndrome)**. Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется также повышением риска (в среднем в 20 раз) развития рака поджелудочной железы (см.: главы 3, 15). По данным исследований, при упомянутом синдроме повышается риск развития и рака немелкоклеточного рака легкого (в 3–15 раз), карцином головы и шеи, пищевода, в развитии которых важную роль играет курение. По данным, при синдроме FAMMM риск рака легкого особенно высок у курящих людей. Но роль наследственных мутаций в гене *CDKN2A* в развитии семейного рака легкого так интенсивно не изучена, как при меланоме и раке поджелудочной железы. Есть данные о том, что в 40–75% случаев немелкоклеточного рака легкого обнаруживаются мутации в гене *CDKN2A* в опухолевых клетках.

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных (тип наследования – аутосомно-доминантный) мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и характеризуется гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта (особенно проксимального отдела тонкой кишки), пигментными



КТ картина аденокарциномы правого легкого у 46-летней женщины с синдромом Li-Fraumeni. У больной в анамнезе аденокарцинома уретры, мягкотканая саркома, постлучевая саркома. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yumrukci F et al. Case Rep Orthoped, 2014; Article ID 597207

Наследственные мутации в гене *TP53* характеризуются высокой пенетрантностью, и кумулятивный риск развития злокачественных опухолей достигает до 90%. Риск развития злокачественных опухолей достигает 90–100% у женщин, 69–73% у мужчин. Опухоли при синдроме Li-Fraumeni склонны проявиться в молодом возрасте, так как 80% случаев сарком наблюдаются до 45 лет, 50% случаев злокачественных опухолей у женщин с данным синдромом обнаруживаются в возрасте до 31 лет, у мужчин – до 46 лет. Учитывая тот факт, что риск развития злокачественных опухолей, ассоциированных с радиацией, выше у больных с синдромом Li-Fraumeni, при лечении злокачественных опухолей назначить радиотерапию необходимо с осторожностью.

Помимо мутаций в других генах (*APC*, *KRAS*, *STK11*, *TP53*) аденокарцинома легкого часто демонстрирует мутации в гене *CDKN2A*. Ген *CDKN2A* кодирует 2 несвязанных белка: p16 (INK4a) и p14 (ARF), обладающих функцией супрессора опухолевого роста. p16 белок функционирует как ингибитор D1-циклина запястных киназ CDK4 и CDK6, которые начинают фосфорилирование RB белка опухолевого роста, тем самым блокируя клеточный цикл. Белок ARF в свою очередь, взаимодействует с p53 и предохраняет его от расщепления, который тоже в норме функционирует как супрессор опухолевого роста. Таким образом, в норме продукты гена *CDKN2A* в конечном счете участвуют в предотвращении развития злокачественных клеток посредством двух разных белков-супрессоров опухолевого роста – RB и p53.

пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, периоральной, перианальной областях, в СОПР, на ладони и подошве) и высоким риском развития злокачественных опухолей определенных типов 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейный анамнез. Ген *STK11* (*serine threonine kinase 11*) также называется геном *LKB1* (*liver kinase B1*). Данный ген кодирует специальный фермент – серин/треонин киназу, который является супрессором опухолевого роста (см., главы 15, 17, 21). Люди с синдромом Peutz-Jeghers имеют высокий риск развития рака органов желудочно-кишечного тракта: толстого кишечника (40%), желудка (30%), тонкого кишечника (12%). Высокий риск также наблюдается относительно рака поджелудочной железы (35%), молочной железы (30-40%), яичника (20%), шейки матки (10%) и легкого (15%) в течение жизни больных. В целом, кумулятивный риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 55% к возрасту 60 лет. Следует отметить, что риск развития злокачественных опухолей при синдроме Peutz-Jeghers повышается в 15-20 раз, при этом данный риск примерно в 5 раз выше у женщин по сравнению с мужчинами. Рак легкого при синдроме Peutz-Jeghers в основном наблюдается в варианте бронхоальвеолярного рака. Следует отметить, что рак легкого при данном синдроме составляет примерно 30% всех случаев экстрагастроинтестинальных злокачественных опухолей (примерно 30% случаев злокачественных опухолей у больных синдромом Peutz-Jeghers приходится на долю экстрагастроинтестинальных опухолей).

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутоомно-доминантный) в гене *RBI* (13q14.2). Следует отметить, что только 10-20% больных наследственной ретинобластомой имеют семейный анамнез, в остальных случаях наследственные мутации в упомянутом гене происходят *de novo*. Ген *RBI* является геном опухолевой супрессии, и в норме регулирует деление и рост клеток сетчатого слоя глаза (см., глава 44). Иногда причиной развития семейной ретинобластомы является не мутация в гене *RBI*, а делеция определенного участка хромосомы 13, где находится ген *RBI*, что может привести к умственной отсталости, задержке развития, нарушению слуха и т.д. У лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе очень высок риск (у около 70% больных) развития других злокачественных опухолей мезенхимального (в основном саркомы костей и саркомы мягких тканей) и эпителиального происхождения в течение своей жизни. У больных наследственной ретинобластомой спустя 30-40 лет после указанного диагноза риск развития рака легких повышается в 7-15 раз по отношению к больным с соматической ретинобластомой. Следует отметить, что рак легкого при наследственной ретинобластоме обнаруживается как у получивших, так и у не получивших



Характерная периоральная меланиновая гиперпигментация губ при синдроме Peutz-Jeghers. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Tcheckmedyan A. et al. *PLoS ONE*, 2013, 8 e79639



Характерная меланиновая гиперпигментация на ладони у 62-летней женщины с синдромом Peutz-Jeghers, которая проявилась 20 лет назад вместе с гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта. У больной рак поджелудочной железы, в анамнезе колангиокарцинома (9 лет назад) и рак шейки матки (7 лет назад). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Yoshikawa T et al. *Surg Case Rep*, 2018, 4: 84-88

радиотерапию больных по поводу ретинобластомы. Рак легких при данном расстройстве может наблюдаться в варианте мелкоклеточной карциномы, гигантоклеточной карциномы или аденокарциномы

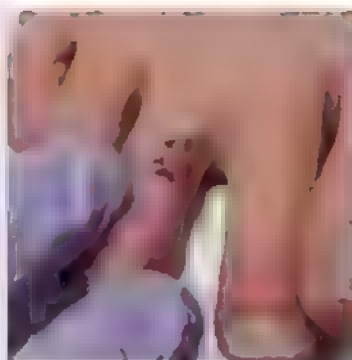
ВAP1-синдром предрасположенности к развитию опухолей развивается в результате наследственных мутаций в гене *VAP1* (3p21.1) и характеризуется развитием определенных злокачественных опухолей во многих органах (тип наследования аутосомно-доминантный). Ген *VAP1* (*BRCA-associated protein 1*) кодирует протеин, называемый убиквитин карбокси терминал гидролаза *VAP1*. Указанный протеин действует как деубиквитидаза, другими словами, убивает убиквитин от некоторых протеинов (см., глава 2, 39). Считается, что протеин *VAP1* действует как супрессор опухолевого роста. Лица с наследственными мутациями в данном гене имеют высокий риск развития определенных доброкачественных (БАПом) и злокачественных (меланомы кожи, увеальной меланомы, БКР кожи, светлоклеточного рака кожи, злокачественной мезотелиомы, холангиокарциномы) опухолей. Лица с данным синдромом развивают больше чем одну первичную опухоль. Злокачественные опухоли, сопровождающие указанный синдром, характеризуются более агрессивным клиническим течением. При данном синдроме повышается и риск развития аденокарциномы легкого. По данным, рак легкого развивается у 40-50% членов семей с *VAP1*-синдромом предрасположенности к развитию опухолей.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака легкого

- рак легкого в семейном анамнезе
- определенные злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- заболевания легких в анамнезе
- заражение *HIV*
- пересадка органа в анамнезе
- аутоиммунное состояние в анамнезе
- высокий рост
- пигментная кератерма в анамнезе

Риск рака легкого в 2-3 раза выше при наличии данной карциномы в анамнезе у родственников первой степени. Данные ассоциации не связаны с курением. Риск рака легкого значительно выше у лиц с лимфомой *Hodgkin* (у представителей обоих полов), раком головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря или яичка у мужчин, рака тела матки, шейки матки или почки у женщин в анамнезе.

Карциномы головы и шеи (рака СОПР, рака глотки, пищевода, гортани) и легкого в анамнезе ассоциируются с высоким риском развития рака легкого. Данная ассоциация



Спорадическая БАПомма (BAPOma) – красно-фиолетовое куполообразное доброкачественное новообразование у 49-летней женщины на дорсальной поверхности третьего пальца правой ноги, появившееся в результате соматической мутации в гене *VAP1*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Ghosh K. et al. *BMJ Dermatol*, 2017; 17: 13-16

VAP1-синдром предрасположенности к опухолям, также называемый синдромом **COMMON** (*common and organ specific melanoma and other internal neoplasms* – синдром частоты меланомы кожи и специфичности внутренних опухолей), характеризуется ассоциацией с другими новообразованиями внутренних органов.

Развитие рака легкого у двух и более родственников первой степени может быть связано с генетической предрасположенностью, сложным образом жизни, загрязнением атмосферного воздуха или воздуха в помещении, воздействию которого родственники подвергаются одинаково. Другими словами, не только общие генетические факторы, но и общие экзогенные факторы могут стать причиной семейного рака легкого.

Риск развития рака легкого примерно в 5 раз выше у лиц, некурящих, первостепенные родственники которых имели рак легкого в анамнезе в возрасте < 60 лет. В данном контексте риск развития рака легкого у некурящих женщин больше в сравнении с некурящими мужчинами.

распространяется на все упомянутые опухоли и объясняется тем, что упомянутые карциномы имеют общие канцерогенные факторы («область канцеризации» эффекта курения)

Риск рака выше у лиц с заболеваниями легких в анамнезе (см. выше). Риск особенно высок у лиц, перенесших туберкулез легких 20 лет назад, и в таких случаях особенно часто встречается аденокарцинома легких

По данным, заражение HIV ассоциируется с повышением риска рака легкого примерно в 3 раза

У лиц, перенесших пересадку солидного органа, риск рака легкого в 2 раза выше. Риск особенно высок после пересадки сердца и легких

Некоторые аутоиммунные заболевания ассоциируются с повышением риска развития рака легкого. Риск рака легкого примерно в 2 раза выше у лиц с системной красной волчанкой, на 65% выше у лиц с ревматоидным артритом.

По данным метаанализа, риск рака легкого на 10% выше на каждые 10 см прироста в росте тела у мужчин. Данная ассоциация противоречива у представителей противоположного пола

Курящие больные пигментной ксеродермой имеют более высокий риск по отношению к общему курящему населению. Это объясняется тем, что компоненты сигаретного дыма имеют такой мутагенный эффект как ультрафиолетовые лучи (см.: глава 2). Поэтому курящие больные пигментной ксеродермой имеют более высокий риск развития злокачественных опухолей, связанных с курением.

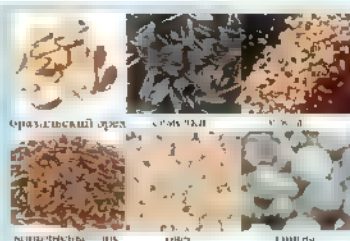
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака легкого

- соблюдение диеты, богатой фруктами и овощами
- высокая и умеренная физическая активность
- состояние здоровья относительно определенных заболеваний

Фрукты и некрахмалистые овощи, богатые селеном и кверцетином (quercetin), классифицируются МАИЗО как один из возможных протективных факторов рака легкого. Селен является одним из важных микроэлементов системы антиоксидантной защиты клеток организма и содержится в основном в бразильском орешке, желтопером тунице, консервированной сардине, мясе и печени крупного рогатого скота, коринренного травой, в курином мясе, яйце, шпинате. Кверцетин является мощным антиоксидантным флавоноидом, который обладает антипролиферативной активностью. Кверцетин содержится в растениях (преимущественно красного и багрового цвета) – в гречневой крупе, красном луке, красных яблоках, винограде и перце, темной вишне, бруснике, томатах, брокколи, малине, чернике и т.д.

Больные плоскоклеточным раком головы и шеи имеют выше риск развития второго первичного рака других органов, чаще всего плоскоклеточного рака легкого. Риск рака легкого повышается на 11% на каждый год после диагноза плоскоклеточного рака головы и шеи.

Риск злокачественных новообразований (особенно лимфом, рака кожи и саркомы Кароци) повышается почти в 100 раз после пересадки солидных органов. В целом у 4-18% людей с пересадкой солидного органа в анамнезе развивается злокачественная опухоль в течение жизни. Риск развития рака легкого особенно высок у лиц с пересадкой сердца и легких в анамнезе. У этих больных риск повышается в 20-25 раз по отношению к общему населению. У 4% лиц с пересадкой сердца и легких в анамнезе развивается рак легкого в течение их жизни. Наибольший риск развития рака легких у лиц с пересадкой сердца и легких в анамнезе частично объясняется тем, что большая часть таких людей – курящие, в сравнении с лицами с трансплантацией печени или почек в анамнезе. Несмотря на это, риск развития аденокарциномы выше, чем риск развития плоскоклеточного и мелкоклеточного рака вместе взятых, которые более сильно ассоциируются с курением.



Растительные пищевые продукты, богатые селеном.

Высокая и умеренная физическая активность классифицируется МАНЗО как один из возможных протективных факторов рака легкого

Рак легкого значительно реже наблюдается у лиц с множественным склерозом, с болезнью Parkinson, с болезнью Alzheimer, с целиакией и спру

Пути снижения риска развития рака легкого

Рак легкого представляет собой одну из злокачественных опухолей с наибольшим процентом предотвратимости. Примерно 90% случаев рака легкого можно предотвратить соблюдением определенных мер. Нижелперечисленные меры способны существенно снижать риск данного рака.

- следует бросить курение курящим лицам и не начинать некурящим. Как указано выше, 90% случаев рака легкого у мужчин и 80% у женщин данная карцинома связана с курением. Необходимо отметить, что, наряду с ролью курения в большинстве случаев рака легкого, оно и является самым легко избегаемым фактором в профилактике рака легкого,
- следует избегать проводить время в местах (в барах и подобных местах), где не запрещено курение;
- проверять уровень радона в помещении в местностях, где данный изотоп считается проблемой,
- рабочим следует использовать маски в промышленности никеля, асбеста, мышьяка, бериллия, кадмия, хрома, никеля, железа, древесины и краски. Так как 20% случаев рака легкого у мужчин и 5% у женщин связаны с профессиональными факторами,
- соблюдать сбалансированную диету, богатую овощами и фруктами. Около 10% случаев рака легкого связано с недостаточным количеством фруктов и овощей в пищевом рационе



Фрукты и овощи, богатые кверцетином.
Согласно данным Rasouli H. et al. (2017)

ГЛАВА 11

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ПИЩЕВОДА

Рак пищевода составляет 3,1% всех случаев злокачественных новообразований. Данная карцинома занимает 9-е место среди всех злокачественных опухолей (исключая рак кожи) по всему миру (7-е среди мужчин, 11-е среди женщин). В 2020 году было зарегистрировано 604,100 (в 2012 г. - около 455,800) новых случаев рака пищевода по всему миру (30,327 - в ЕС).

Рак пищевода у мужчин встречается в 3-4 раза чаще в сравнении с женщинами. Примерно у каждого 55-го мужчины и каждой 115-ой женщины в течение жизни развивается рак пищевода. Примерно 60% всех случаев рака пищевода обнаруживается у людей старше 70 лет. Самая высокая заболеваемость наблюдается у лиц старше 90 лет.

Плоскоклеточный рак пищевода характеризуется очень резкой разницей (в 100 раз) в заболеваемости в разных регионах мира. Самая высокая заболеваемость раком пищевода наблюдается в Восточной Азии, в Восточной и Южной Африке, самая низкая - в Западной Африке. Наивысший показатель заболеваемости по всему миру наблюдается в северных регионах Китая (в регионе гор Тайханшань), прикаспийских областях Ирана (в области Гюлистана) и в Центральной Азии. В упомянутых регионах заболеваемость данной карциномой может достигать свыше 100 случаев на 100 000 населения в год. Заболеваемость раком пищевода выше у населения бедных регионов мира. В США рак пищевода в 2 раза чаще наблюдается у афроамериканцев в сравнении со светлокожим населением.

Во многих регионах мира в заболеваемости раком пищевода наблюдается тенденция к изменению - к повышению или к снижению. Во многих европейских странах наблюдается тенденция снижения заболеваемости ПЖР пищевода и, наоборот, повышения аденокарциномы. По сравне-

Рак пищевода наблюдается в двух основных гистологических вариантах:
- плоскоклеточная карцинома,
- аденокарцинома.

Преобладание плоскоклеточного рака или аденокарциномы в конкретном регионе зависит от уровня заболеваемости раком пищевода в данном регионе. В регионах с высокой заболеваемостью раком пищевода преобладает плоскоклеточный рак, с низкой заболеваемостью - аденокарцинома.

«Поле рака пищевода» (см. глава 1), который тянется с запада от провинции Гюлистан в Иране (с юга) и от Мангистауской области Казахстана (с севера) через Центральную Азию до северо-центральной части Китая, характеризуется наивысшей заболеваемостью данной опухолью. В указанном регионе 90% случаев рака пищевода приходится на долю плоскоклеточного рака. Плоскоклеточный рак составляет примерно 26% случаев рака пищевода в США, которые характеризуются низкой заболеваемостью данной опухолью. В США плоскоклеточный рак в 4-5 раз чаще наблюдается у темнокожих людей, а аденокарцинома - у светлокожих.

нию с 1970-ми гг. в последние годы в США заболеваемость аденокарциномой повысилась в 6-7 раз. В некоторых странах Азии (например, в Тайване), напротив, заболеваемость плоскоклеточным раком повышается.

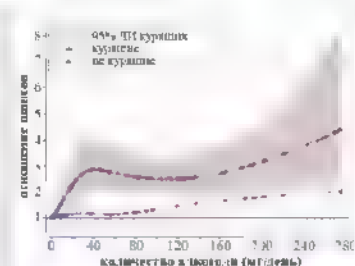
Среди всех злокачественных опухолей рак пищевода занимает 6-ое место по числу случаев смерти от злокачественных новообразований. 5.5% случаев смерти от злокачественных опухолей приходится на долю рака пищевода. В 2020 г. было зарегистрировано 544 076 (в 2012 г. – около 400 000) случаев смерти от рака пищевода по всему миру (25.617 – в ЕС).

Факторы риска для развития рака пищевода

- курение
- употребление бездымных табачных продуктов и бетеля
- употребление опия
- употребление алкогольных напитков
- регулярное употребление горячего чая
- употребление горячих напитков и горячей пищи
- употребление соевых овощей в азиатском стиле
- употребление хлеба, испеченного неделю назад
- употребление пищи, зараженной определенными видами грибов
- употребление сухой хурмы
- употребление большого количества красного мяса
- употребление обработанного мяса
- недостаток фруктов и овощей в пищевом рационе
- недостаток витаминов и микроэлементов в пищевом рационе
- употребление овощей и фруктов, выращиваемых в почве с недостатком молибдена
- употребление продуктов, богатых нитратами и нитритами
- неудовлетворительная гигиена полости рта
- заражение H₂V
- подвергание воздействию радиоактивного излучения
- работа в химической чистке и производстве резины

Курение классифицируется МАИЗО как основная причина рака пищевода. Примерно 66% (63% – у мужчин, 71% – у женщин) случаев рака пищевода связывается с курением. Курение повышает риск развития как плоскоклеточного рака, так и аденокарциномы пищевода. Риск развития рака пищевода зависит от количества выкуренных за год сигарет. Следует отметить, что при выкуривании одинакового количества сигарет в год риск плоскоклеточного рака пищевода выше, нежели риск развития аденокарциномы пищевода. У курящих людей риск развития плоскоклеточного рака пищевода в 3-7 раз выше по отношению к людям, которые ни-

Заболеваемость плоскоклеточным раком неуклонно снижается в США и западных странах, что связывается со снижением распространения курения и приема алкоголя в данных регионах. Однако в последние десятилетия в этих странах наблюдается резкое повышение заболеваемости аденокарциномой пищевода, что объясняется распространением ожирения (или избытка массы тела) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также снижением распространения инфекции H₂Op. Примерно 80% случаев рака пищевода обнаруживаются в малоразвитых регионах мира.



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между приемом алкоголя и риском рака пищевода у курящих и некурящих людей. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yang X. et al. *Scientific Reports*, 2017, 7: 17249 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

когда не курили. Риск развития аденокарциномы пищевода у курящих людей выше в 2-3 раза.

Риск рака пищевода связан не только с курением сигарет, но и с курением трубки, мундштука и сигары. Для того чтобы прийти к заключительному выводу, недостаточно данных о роли кальяна в развитии рака пищевода. Роль курения в развитии рака пищевода связывается с тем, что в табачном дыме содержатся полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины и ацетальдегид, которые являются канцерогенными веществами (см.: глава 10).

Употребление бездымных табачных продуктов и бетеля классифицируется МАИЗО как одна из причин рака пищевода. Риск развития рака пищевода значительно выше у людей, жующих насвай (содержит известь, золу и табак) и табак, содержащий бетель, которые употребляются, соответственно, в Центральной Азии и в Южной и Юго-Восточной Азии (см.: глава 5). Плоскоклеточный рак пищевода в 3 раза чаще наблюдается у людей, жующих бетельный орех - *catechu* (используется также в изготовлении «бетелевой жвачки»), по отношению к общему населению. Данный риск повышается в 7 раз у людей, которые совмещают курение с жеванием бетельного ореха. Рак пищевода на 60% выше у лиц, употребляющих снафф.

Впервые о роли *употребления опиума* в развитии рака пищевода стало известно после того, как экологические исследования показали очень высокий уровень потребления опиума в северо-восточных областях Ирана, где заболеваемость раком пищевода высокая. Дальнейшие исследования подтвердили, что употребление опиума повышает риск развития рака пищевода в 2 раза. Это связано с тем, что дым опиума содержит полициклические ароматические углеводороды и другие канцерогенные соединения так же, как при курении табачных продуктов. Есть данные, что шлак опиума и конденсат дыма опиума вызывают мутации.

Употребление алкогольных напитков классифицируется МАИЗО, МФИЗО, АИИЗО как одна из причин рака пищевода (МФИЗО, АИИЗО связывает данный фактор только с риском плоскоклеточного рака пищевода). Употребление одной с половиной единицы (15 г) алкоголя в день повышает риск развития плоскоклеточного рака пищевода на 35%, 1-5-х единиц - в 2-6 раза, больше 5 единиц - в 5-8 раз. Развитие более чем 20% (25% - у мужчин, 14% - у женщин) случаев рака пищевода связывается с употреблением алкоголя. Алкоголь и курение действуют синергетично (одно усиливает эффект другого) в повышении риска развития рака пищевода. Спустя более 15 лет после отмены употребления алкоголя данный риск снижается до того уровня, который имеется у людей, никогда не употреблявших алкогольные напитки. Следует отметить, что, по данным множественных исследований, употребление пива и вина не повышает риск рака пищевода. Есть данные о том, что



Пальма бетельного ореха с плодами бетельными орехами

Канцерогенный эффект алкоголя на пищевод строго зависит от ежедневной дозы чистого алкоголя. По отношению к слизистой оболочке пищевода канцерогенный потенциал употребления алкоголя сильнее, чем курения. Так, риск развития рака пищевода приблизительно в 8 раз выше у сильно пьющих людей (>75 г/день чистого этанола) по сравнению с никогда не пьющими и в 5 раз выше у курящих людей (>30 сигарет/день) по отношению к никогда не курящим. Но отмена курения более снижает риск, чем отмена приема алкоголя.

потребление вина даже снижает риск рака пищевода, но этот вывод требует подтверждения другими исследованиями. Механизм повышения риска рака пищевода алкоголем не ясен, потому что этиловый спирт не связывается с ДНК и тем самым не является мутагеном. Это, скорее всего, связано с тем, что алкоголь превращается в ацетальдегид, который считается канцерогенным веществом. Следует отметить, что уровень титра ацетальдегида в крови после приема алкоголя очень зависит от активности энзимов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. Первый энзим превращает алкоголь в ацетальдегид (уксусный альдегид), второй энзим – ацетальдегид в уксусную кислоту. Поэтому полиморфизм генов *ADH* (кодирует энзим алкогольдегидрогеназы) и *ALDH2* (кодирует энзим альдегиддегидрогеназы) в пользу повышения титра ацетальдегида имеет существенное значение в повышении риска развития рака пищевода.

Существуют две изоформы альдегиддегидрогеназы в печеночных клетках: цитозольная и митохондриальная. Большинство людей европеоидной расы имеют обе изоформы, но приблизительно половина азиатов имеют только цитозольную изоформу. Поэтому титр ацетальдегида после приема алкоголя у половины азиатов достигает более высокого уровня. По этой же причине острая алкогольная интоксикация у азиатов наблюдается чаще по сравнению с людьми европеоидной расы благодаря высокому титру ацетальдегида. Не исключается, что данный фактор играет существенную роль в чрезмерно высокой заболеваемости рака пищевода в северных регионах Китая. Следует отметить, что люди подвергаются воздействию ацетальдегида не только после приема алкоголя, но и в процессе курения и потребления заплесневелого продовольствия (см. ниже).

Регулярное употребление горячего мате (*hot mate*) классифицируется МАИЗО как вероятная причина плоскоклеточного рака пищевода. Упомянутая жидкость для питья представляет собой тонизирующий напиток с высоким содержанием кофеина, приготовляемый из высушенных листьев и молодых побегов ладуба парагвайского – *yerba mate* (*Ilex paraguayensis*). Считается народным напитком – настоем в Аргентине и Уругвае и широко распространен во многих странах Южной Америки, в том числе в Бразилии и Парагвае. Данный напиток также употребляется в Сирии и Ливане, которые являются основными его импортерами. По соответствующим данным, регулярное употребление горячего мате повышает риск развития рака пищевода в 1,6–2,6 раза. Следует отметить, что риск зависит от количества выпитого мате в день, длительности потребления данного напитка и его температуры при потреблении. Роль горячего мате в развитии рака пищевода объясняется двумя независимыми факторами: термальным повреждением слизистой оболочки пищевода и подвиганием воздействию полициклических ароматических углеводородов, которые содержатся

Классификация риска рака пищевода, исходящего из приема >40 г чистого алкоголя каждый день

Тип 1 – цвет лица не меняется, не появляются признаки похмелья. Риск повышается не сильно.

У лиц этой категории активность обоих энзимов – алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы высокая.

Тип 2 – лицо краснеет, появляются симптомы похмелья. Риск повышается сильно.

У лиц этой категории активность алкогольдегидрогеназы высокая и ацетальдегиддегидрогеназы слабая. Данный тип наблюдается у азиатов.

Тип 3 – цвет лица слегка меняется, признаки похмелья проявляются слабо или не проявляются, запах алкоголя на следующий день. Риск повышается очень сильно.

У лиц этой категории активность обоих энзимов – алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы слабая.

Тип 4 – цвет лица не меняется, не появляются признаки похмелья, запах алкоголя на следующий день. Риск развития повышается умеренно.

У лиц этой категории активность алкогольдегидрогеназы слабая, а ацетальдегиддегидрогеназы высокая.

Образующийся в результате расщепления алкоголя энзимом алкогольдегидрогеназы ацетальдегид является причиной покраснения лица и развития похмелья. Ацетальдегид обладает токсичным и мутагенным эффектом. Поэтому у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и слабой активностью альдегиддегидрогеназы ацетальдегид элиминируется из организма долго и вызывает покраснение лица и похмелье. По этой же причине у таких лиц риск развития рака пищевода повышенный.

У людей со слабой активностью алкогольдегидрогеназы на следующий день запах алкоголя у них алкоголь сильно жжет ротовую полость и под воздействием энзимов орофарингеальной микрофлоры превращается в ацетальдегид, который воздействует на слизистую оболочку пищевода в высокой концентрации.

ся в упомянутом напитке. Следует отметить, что в обработанных листьях *yerba mate* и в моче людей, употребляющих мате, обнаруживается высокая концентрация полициклических ароматических углеводородов. Роль последнего фактора в развитии рака пищевода подтверждена также тем свидетельством, что наблюдается ассоциация между потреблением мате и теми злокачественными опухолями, которые (рак легкого, гортани, мочевого пузыря, орофарингеа) очень связаны с курением.

Регулярное употребление горячих напитков (чай, кофе и др.) и горячей пищи классифицируется МАИЗО как возможная причина плоскоклеточного рака пищевода. Проведенные в этом направлении исследования характеризуются противоречием (если не учитывать роль горячего мате).

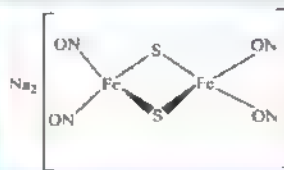
Употребление соленых овощей в традиционном азиатском стиле (в уезде Линьсянь провинции Шаньси, Китай) классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака пищевода. Данный фактор повышает риск развития рака пищевода в 2-3 раза. Это объясняется тем, что в соленых овощах размножаются грибы *Geotrichum candidum*, которые продуцируют *N*-нитрозамины, ацетальдегид, красную соль Руссина (*Roussin red methyl ester*) и микотоксины. Учитывая вышеуказанное, правительством Китая часто ведутся кампании, направленные на сокращение потребления соленых овощей, что может снизить заболеваемость раком пищевода.

Употребление хлеба, испеченного неделю назад и ранее, предполагается как возможная причина рака пищевода. Это объясняется тем, что заплесневелый хлеб (причиной заплесневения является *Geotrichum candidum*) содержит ацетальдегид, который классифицируется МАИЗО как канцерогенное вещество.

Употребление пищи, зараженной определенными видами грибов (*Geotrichum candidum*, *Fusarium sp.* и *Aspergillus sp.*), считается одной из возможных причин рака пищевода. Данными видами грибов особенно заражаются (в период роста, в снопах, в поле или в зернохранилищах с влажным микроклиматом) зерна (чаще всего пшеница, нередко рожь, овес и ячмень), и из зерна они легко попадают в хлеб, муку, пиво. Некоторые из данных видов грибов используются в изготовлении кожиры определенных видов сыров. *Geotrichum candidum* может еще обнаруживаться в некоторых молочных продуктах, таких как *yuli* особого вида йогурта, изготавливаемого по семейным традициям в Финляндии. *Geotrichum candidum*, кроме того, часто находится в соленых овощах и квашеной капусте. Следует отметить, что употребление заплесневелых продуктов в пищу подвергает организм воздействию ацетальдегида, который считается канцерогенным веществом по отношению к пищеводу (см. выше). Кроме того, согласно результатам экологических исследований, проведенных в Китае, Иране и



Падуб парагвайский (*Yerba mate*) и высушенные листья этого растения для приготовления *hot mate*



Красная соль Руссина, которая приписывается NO-образующим химическим соединениям, обнаружена в высокой концентрации в традиционных соленых овощах в уезде Линьсянь провинции Шаньси (Китай). Она обладает мутагенными и карциногенными особенностями. Концентрация красной соли Руссина в соленых овощах в указанном регионе в 20-90 000 раз выше, чем в Пекине. Соответственно, в упомянутых регионах заболеваемость раком пищевода сильно различна, что частично объясняется ролью красной соли Руссина в канцерогенезе рака пищевода.

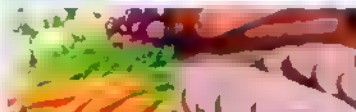
это связано с антиоксидантной активностью молибдена. Дело в том, что клетки организма требуют молибден для утилизации витамина С, который является неферментным антиоксидантом. Кроме того, атомы молибдена являются частью молибденового кофактора (МоСо), который представляет собой кофактор энзима ксантин-оксидазы. Последний энзим повышает антиоксидантный статус плазмы крови. Роль недостатка цинка в организме в повышении риска рака пищевода объясняется тем, что при данном состоянии повышается канцерогенный эффект нитрозаминов.

Употребление овощей и фруктов выращиваемых в почве с недостатком молибдена, повышает риск развития рака пищевода путем вызывания недостатка данного микроэлемента в организме (см. выше).

Употребление пищи, богатой нитратами и нитритами, считается одной из возможных причин рака пищевода. Это объясняется тем, что находящиеся в пище нитриты (существуют в виде нитрита натрия в пище или образуются в результате восстановления нитрата натрия, который содержится в пище, в воде или в слюне) путем реакции с амидами или аминами (при приготовлении пищи или в желудке) превращаются в N-нитрозосоединения (нитрозамины и нитрозамиды), которые являются канцерогенными соединениями (см. глава 12). Следует отметить, что амины и амиды очень распространены в природе. Они являются основными компонентами протеинов, энзимов, нуклеиновых кислот, а также лекарств, содержащих алкалоиды и т.д. Таким образом, нитриты, образующиеся из нитратов путем восстановления с помощью энзимов оральной микрофлоры, являются основными компонентами в образовании N-нитрозосоединений, что косвенно подтверждает роль неудовлетворительной оральной гигиены в повышении риска рака пищевода (см. ниже).

Согласно результатам немалочисленных исследований, *неудовлетворительная гигиена полости рта* способна повышать риск развития рака пищевода в 1.5-3 раза. Некоторые авторы считают, что этот фактор не является самостоятельным и связан с курением, употреблением алкоголя и низким социально-экономическим положением, которые самостоятельно повышают риск развития рака пищевода. Однако большинство авторов объясняют это нижеследующими механизмами: а) у лиц с плохой оральной гигиеной развивающаяся (или существующая) в полости рта микрофлора образует нитрозамины и ацетальдегид, которые являются канцерогенными факторами; б) у лиц с плохой оральной гигиеной происходит физическая раздрация пищевода плохо пережеванной пищей; в) изменяется образ и характер питания у лиц с эдентулизмом, что благодаря неполноценному питанию может привести к недостатку витаминов и микроэлементов.

Основную причину недостаточности молибдена в организме составляет недостаточность данного микроэлемента в почве, где выращиваются продовольственные растения. Исследования, проведенные в разных регионах мира, доказывают ассоциацию между содержанием молибдена в почве и продовольственным зерне, выращиваемом на этой почве. Также доказана ассоциация между содержанием молибдена в продовольственном зерне и волосе людей, живущих в данном регионе. У здоровых людей дефицит молибдена никогда не наблюдается, если в диете он в достаточном количестве. Наследственные мутации в генах ответственных в биосинтезе молибденового кофактора, может привести к дефициту молибден-зависимых энзимов (их четыре), что может характеризоваться последствиями, характерными для дефицита молибдена в организме. К этим генам относятся MOCS1 (6p21.2) и MOCS2 (5q11.2).



Основные источники нитратов (А) и нитритов (Б). Нитраты в основном используются как удобрения. Примерно 85% суточного количества нитратов организм получает из растительных продуктов питания. Нитрит натрия используется при изготовлении колбас, сосисок, бекона, при сушке мяса и т.д. как фиксатор цвета мяса и для того, чтобы отсрочить порчи. Кроме того, нитрит натрия предотвращает рост *Clostridium botulinum* в данных продуктах питания.

У людей с неудовлетворительной оральной гигиеной растущая оральная микрофлора приводит к образованию нитрозаминов и ацетальдегида, которые являются канцерогенными соединениями для слизистой оболочки пищевода. N-нитрозосоединения (нитроамины и нитрозамиды) образуются при реакции аминов и амидов (см. в тексте) с нитрозирующим агентом. В пище нитрозирующий агент – это азотистый антигидрид, который образуется из нитритов в слабощелочной водной среде. 20% нитритов попадают в организм в составе пищи, 80% образуются из нитратов в составе слюны (слюна богата нитратами) и пищи с помощью энзимов оральной микрофлоры. Ацетальдегид образуется из этанола, выделяющегося в составе слюны, у людей, регулярно принимающих алкоголь и сахар. с помощью энзимов растущей оральной микрофлоры.

По данным некоторых авторов, *заражение папиллома-вирусом человека 16 (HPV16)* повышает риск развития рака пищевода в 2,5-3,5 раза. Заражение HPV18 не повышает данный риск. Результаты других исследований опровергают, что в развитии рака пищевода заражение HPV не играет роли. Учитывая вышесказанное, МАИЗО пришло к выводу, что «недостаточно доказательств того, что HPV играет роль в развитии рака пищевода».

Подвержение воздействию радиоактивного излучения классифицируется МАИЗО как одна из причин рака пищевода. В Великобритании примерно 3% случаев рака пищевода связывается с радиоактивным излучением, особенно с радиотерапией, проведенной по поводу предшествующих злокачественных опухолей (рака молочной железы, легких, гортани и орфарингеальной карциномы). У больных, получивших радиотерапию по поводу рака молочной железы, риск рака пищевода (для обоих гистологических вариантов) примерно в 4-5 раз выше (примерно в 4 раза для аденокарциномы, в 5,5 раза для плоскоклеточного рака пищевода). Приблизительно половину случаев (46%) вторичных злокачественных опухолей, связанных с радиотерапией у лечившихся от рака молочной железы больных, составляет рак пищевода.

Работа в химической чистке и производстве резины классифицируется МАИЗО как возможная причина рака пищевода. Роль работы в химчистке связывается с воздействием трихлорэтилена и тетрахлорэтилена (перхлорэтилен, "PERC"), которые используются как мощные растворители (см.: глава 29) в этой отрасли. Работа в производстве резины связана с сажей (копотью), образующейся при данном производстве. Примерно 3% случаев рака пищевода в Великобритании приписывается упомянутым видам работы.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака пищевода

- *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*
- *пищевод Barrett*
- *синдром Plummer-Vinson (синдром Paterson-Kelly)*
- *ахалазия кардии*
- *врожденный короткий пищевод*
- *послеоперационная стриктура пищевода*

Риск рака пищевода (аденокарциномы пищевода) примерно в 5 раз выше у лиц с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью*. У лиц, чувствующих признаки данного расстройства ежедневно, риск еще выше (примерно в 7-8 раз). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся регулярным забросом желудочного (порой и дуоденального) содержимого в пищевод, что приводит к пептическому

Примерно половина случаев рака пищевода по всему миру регистрируется в Китае (соответственно, 455 800 и 223 000 случаев в 2012 г.). Наибышее распространение HPV-инфекции среди больных плоскоклеточной карциномой пищевода наблюдается в Китае, согласно полимеразной цепной реакции данная цифра составляет 41,6% в Китае, 15,6% в Европе и Австралии, и 16,6% в Северной Америке. Следует отметить, что Европа, Австралия и Северная Америка характеризуются низкой заболеваемостью плоскоклеточной карциномы пищевода.

Агентство по охране окружающей среды (США) в 1990 г. включило перхлорэтилен в список токсических веществ (численностью 189 наименований), чтобы установить ограничение его применения в пылках химической чистки. Таким образом, масса используемого перхлорэтилена снизилась более чем в 0 раз в 2006 г. в сравнении с 1987 г. (24 миллиона фунтов и 250 миллионов фунтов, соответственно).

Существуют противоречивые мнения о роли работы в производстве резины в развитии карциномы пищевода. Результаты некоторых исследований не подтверждают роль данного фактора в развитии карциномы пищевода.

поражению нижнего отдела пищевода. Риск развития рака пищевода у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью зависит от длительности заболевания. Так, например, у лиц с данным заболеванием длительностью менее 10 лет риск развития рака пищевода выше примерно в три раза, длительностью более 20 лет — примерно в 6 раз. Следует отметить, что примерно 15-20% населения Европы страдают гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Пищевод Barrett — это серьезное осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, заключающееся в патологическом замещении (метоплазии) существующего в норме плоского эпителия цилиндрическим, который не характерен в норме для слизистой оболочки пищевода (а характерен для слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), под воздействием забрасываемого желудочного и дуоденального содержимого в просвет пищевода. Упомянутое осложнение развивается из-за того, что слизистая оболочка пищевода не резистентна к воздействию секрета желудка и двенадцатиперстной кишки. Необходимо отметить, что слизистая оболочка любого отдела желудочно-кишечного тракта резистентна только к воздействию секретов проксимальных отделов данного тракта, но в обратном порядке резистентность не существует. Пищевод Barrett развивается у 5-15% больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Примерно в 1-5% случаев пищевода Barrett развивается аденокарцинома пищевода. Риск особенно высок в случаях поражения длинного сегмента пищевода метоплазией Barrett. В конечном счете, наличие пищевода Barrett повышает риск развития рака пищевода в 30-125 раз.

Синдром Plummer-Vinson (синдром Paterson-Kelly) характеризуется железодефицитной анемией, мембранозной перепонкой проксимального отдела пищевода, атрофическим глосситом и ангулярным хейлитом (см. глава 7). Дисфагия при данном синдроме безболезненна и может быть переходной или прогрессирующей. Выдвинуто несколько теорий, которые (недостаток железа, генетическая предрасположенность, аутоиммунный процесс и т.д.) стараются объяснить механизм данного синдрома. Все эти перечисленные теории характеризуются противоречиями. Несмотря на то, что в первой половине XX века синдром Plummer-Vinson был довольно распространенной патологией, сегодня данное расстройство является редкостью, что объясняется улучшением питания в целом, что способствует снижению риска железодефицитной анемии. Указанный синдром в основном наблюдается у светлокожих женщин в возрасте 40-70 лет. Примерно в 10% (по различным данным 4-16%) случаев по непонятной причине данная патология сопровождается развитием рака пищевода.

Ахалазия кардии представляет собой моторное расстройство пищевода, при котором не происходит ре-

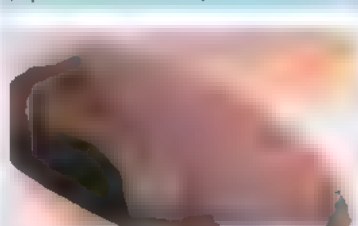
Есть мнение о том, что заброс дуоденального содержимого в пищевод еще более повышает риск развития аденокарциномы пищевода. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, принимающих ингибиторы протонной помпы, снижается кислотность желудочного секрета и в таком состоянии растущая микрофлора в желудке превращает забросившуюся в желудок холерную кислоту в дезоксихолерную и деконъюгирует ее (как в терминальном отделе толстой кишки). Неконъюгированная дезоксихолерная кислота, в свою очередь, повреждает ДНК путем образования РФК, тем самым способствует малигнизации эпителия пищевода Barrett. Следует отметить, что в последнее время накопились достоверные данные о том, что у 15-45% больных после гастроэктомии с Roux-en-Y анастомозом развивается щелочной рефлюксный эзофагит, что часто осложняется пищеводом Barrett.

нормальный плоскоклеточный эпителий
пищевода



пищевод Barrett

Эндоскопическая картина пищевода Barrett
(кардинальный жом зияет)



Мембранозное сужение пищевода у больного синдромом Plummer-Vinson. Доступно по ссылке CC BY 4.0: Dia D et al. J Gastroenterol Hepatol Endosc, 2019, 4 (1) 105.

флукторное раскрытие нижнего пищеводного сфинктера и нарушается перистальтика дистального отдела пищевода. Упомянутые нарушения приводят к ферментации проглоченной пищи, что способствует воспалению пищевода и повышению риска рака указанного органа. Большинство исследований подтверждает, что в 3-7% случаев ахалазии кардии развивается рак пищевода.

Есть данные о том, что у 5% лиц с врожденным коротким пищеводом развивается рак пищевода в течение жизни. Развитие рака пищевода в случаях врожденного короткого пищевода объясняется с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Больные со стриктурой пищевода после щелочного ожога имеют выше риск развития плоскоклеточного рака пищевода. Примерно в 4-20% случаев данного состояния спустя длительное время (иногда спустя десятилетия) развивается рак пищевода. Согласно результатам соответствующих исследований, после коррозионного повреждения пищевода риск развития рака пищевода повышается примерно в 1 000 раз.

Больные с послеожоговой (термической) стриктурой пищевода имеют выше риск развития ЛКР пищевода. Есть данные о том, что в 1-4% случаев послеожоговой стриктуры пищевода развивается рак пищевода. От события ожога пищевода до развития рака данного органа проходит в среднем 45 лет. Рак пищевода в таком случае чаще всего (75%) развивается в средне-грудном отделе пищевода.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака пищевода

- синдром *Howel-Evans*
- анемия *Fanconi*
- синдром *Bloom*
- наследственные мутации в гене *CDKN2A*
- синдром *Pautz-Jeghers*

Синдром *Howel-Evans* (синдром ладонно-подошвенной кератодермы-рака пищевода, *tylosis*) характеризуется фокальным гиперкератозом ладони и подошвы в результате наследственной мутации (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *RHHDF2* (17q25.1). Функция данного гена пока еще до конца не выяснена. Заболеваемость данного редкого синдрома составляет менее 1 случая на 100 000 населения. У больных данным синдромом с высокой частотой развиваются также множественные папилломы белого цвета, размером 2-5 мм по всему пищеводу. Следует отметить, что кожные манифестации (ладонно-подошвенная кератодерма) синдрома *Howel-Evans* проявляется в возрасте 7-8 лет или позже. Примерно у 40% лиц с данным синдромом развивается рак пищевода (у 95% к возрасту 65 лет). Рак

В отличие от кольца *Schatzki* перепонка пищевода состоит только из слизистой оболочки и подслизистого слоя



Атрофический глоссит и ангулярный хейлит у больного синдромом *Plummer-Vinson*. У больного также мембранозное сужение пищевода, тяжелая анемия (гемоглобин - 6,5 г/дл, эритроциты - 2,1/мкл) и койлонихия. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Karthikeyan P et al. *Case Rep Dentist*, 2017, Article ID 6205925



Развитие лейкоплакии (картина мембраны пищевода (красная стрелка) у 7-летней больной синдромом *Plummer-Vinson*. С разрешения Soumar A et al. *Bangladesh Medical Bulletin* 2017, 2, 1-4.



Диспластическое поражение (f) пищевода у 57-летнего больного синдромом *Howel-Evans*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ellis A et al. *Orph J Rare Dis*, 2015, 10: 126-131

пищевода чаще всего наблюдается в нижних двух третях данного органа. Рак пищевода может обнаруживаться в возрасте 20 лет. Следует отметить, что средний возраст обнаружения рака пищевода составляет примерно 45 лет у лиц с синдромом Howel-Evans, что значительно раньше, чем при sporadическом раке пищевода.

Анемия Fanconi – это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, связанная с геном *RAD51C*, – аутосомно-доминантная), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANCI* (см. глава 5) и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазии, гиперпигментации кожи в виде «пятен от кофе с молоком», задержки роста, микрофтальмией, мальформации почек), прогрессивной апластической анемией и высоким риском развития лейкомии и плоскоклеточных карцином. Врожденные аномалии наблюдаются в 70% случаев данного расстройства. Анемия Fanconi представляет собой одно из хорошо изученных наследственных заболеваний, характеризующихся предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. Данное наследственное расстройство чаще всего встречается у ашкеназских евреев, цыган Испании и африканского населения Африки, у которых носительство составляет примерно 1 на 90 людей. Различают как минимум 18 разновидностей анемии Fanconi, которые соответствуют соответствующим генам.

Анемия Fanconi характеризуется высоким риском (75%) развития солидных опухолей в молодом возрасте (к возрасту 45 лет), особенно плоскоклеточных карцином, в специфических локализациях (в области головы и шеи, в пищеводе и на вульве), независимо от того, проведена трансплантация костного мозга или нет. Плоскоклеточный рак при данном расстройстве обнаруживается в среднем в возрасте 33 лет и при sporadических случаях диагностируется на 30–40 лет позже. У больных анемией Fanconi в 500–700 раз выше риск развития плоскоклеточной карциномы головы и шеи, в 2 000 раз – развития пищевода, в 4 000 раз – рака вульвы.

Синдром Bloom (синдром Bloom-Torre-Machacek) развивается в результате наследственных мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который характеризуется нестабильностью генома, коротким ростом и ранней предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. Данный синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболеваемость особенно высока среди ашкеназских евреев, у которых 2 из каждых 10 000 новорожденных рождаются с данным синдромом. Ген *BLM* обеспечивает инструкцией при синтезе BLM-протеина из группы RecQ-геликаз. Геликазы

Анемия Fanconi считается как синдром непрочности хромосом, так как клетки при данном расстройстве очень чувствительны к факторам, которые (митомизин С, ди-эпоксибутан, цисплатин) способны вызывать поперечные связи между спиралями ДНК. Поэтому стандартное лечение рака пищевода дисплатином может привести к фатальному исходу.

Около 90% случаев плоскоклеточной карциномы пищевода у больных анемией Fanconi наблюдается у молодых женщин, не перенесших трансплантацию костного мозга. В противоположность этому самая распространенная карцинома у больных, перенесших пересадку костного мозга, это ПКР языка и ПКР кожи. Средний возраст больных анемией Fanconi при обнаружении плоскоклеточной карциномы пищевода составляет 27 лет. В литературе описан случай плоскоклеточной карциномы пищевода у больного анемией Fanconi в возрасте 14 лет.

Наряду с анемией Fanconi, другие синдромы генетической нестабильности (атаксия телеангиэктазия, синдром Bloom, синдром Werner) так же демонстрируют высокий риск развития злокачественных новообразований в молодом возрасте.

играют важную роль в восстановлении дефектов в ДНК и подготовке клеток к делению (см., 5, 21, 38).

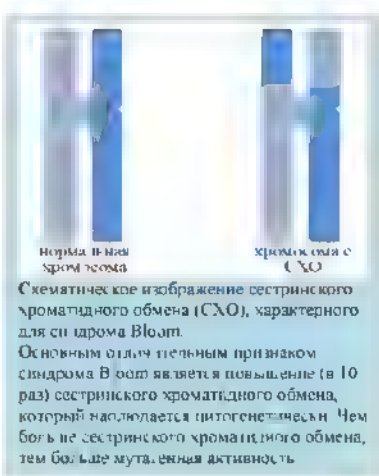
Больные синдромом Bloom имеют предрасположенность к развитию разных злокачественных заболеваний – лейкомии, лимфомы, карциномы. Примерно у половины больных синдромом Bloom развивается как минимум одна злокачественная опухоль (10% – более одной). Средний возраст, в котором обнаруживается первая опухоль, составляет примерно 25 лет. У лиц с синдромом Bloom высок риск развития ПКК, а также аденокарциномы пищевода. Лейкемии и лимфомы обнаруживаются в подростковом и молодом возрасте, аденокарциномы – в пожилом возрасте. У детей с синдромом Bloom нередко развивается опухоль Wilms. Не исключено, что в развитии аденокарциномы пищевода может играть роль и гастроэзофагеальный рефлюкс, который часто наблюдается с раннего детства.

Наследственные мутации в гене *CDKN2A* (9p21.3) составляют причину 40% случаев синдрома семейного множественного атипичного невуса (FAMMM – *familial atypical multiple mole melanoma syndrome*). Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Как указано в предыдущих главах, упомянутый синдром характеризуется также повышением риска развития рака поджелудочной железы (см.: главы 3, 15). По данным исследований, при упомянутом синдроме повышается риск развития и плоскоклеточного рака легкого (в 3-15 раз), карциномы головы и шеи, пищевода, в развитии которых важную роль играет курение. По данным, при синдроме FAMMM риск развития плоскоклеточного рака особенно высок у курящих лиц. Но роль наследственных мутаций в гене *CDKN2A* в развитии семейного рака легкого и пищевода не настолько изучена, как при меланоме и раке поджелудочной железы.

Синдром *Peutz-Jeghers* развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и передается по аутосомно-доминантному типу. Данный ген кодирует специальный фермент – серин/треонин киназу, который является супрессором опухолевого роста. Наряду с другими карциномами (см., главы 16, 21), больные синдромом *Peutz-Jeghers* имеют также выше риск (в 50-60 раз) развития рака пищевода.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака пищевода

- рак пищевода в семейном анамнезе
- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- избыточная масса тела
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в анамнезе
- лечение определенными медикаментами в анамнезе
- атрофия слизистой оболочки желудка



Схематическое изображение сестринского хроматидного обмена (СХО), характерного для синдрома Bloom.

Основным отличительным признаком синдрома Bloom является повышение (в 10 раз) сестринского хроматидного обмена, который наблюдается цитогенетически. Чем больше сестринского хроматидного обмена, тем больше мутационная активность.

Благодаря высокой чувствительности больных синдромом Bloom к разрушающим ДНК факторам, следует проводить радиотерапию и химиотерапию с пониженной дозой или более короткой продолжительностью.

В последние годы накопилось много данных о том, что наследственные мутации в гене *CDKN2A* характеризуются повышением риска развития не только меланомы кожи и рака поджелудочной железы, но также и плоскоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака пищевода и даже рака толстого кишечника, рака яичника, рака яичка, сарком мягких тканей и костей и т.д. Есть данные о том, что при плоскоклеточной карциноме пищевода часто (25-76%) обнаруживается соматическая (эпигенетическая) мутация в виде гиперметилирования промотора гена *CDKN2A*, что косвенно доказывает роль длинной мутации в канцерогенезе рака пищевода. Другие исследования тоже доказали критическую роль упомянутых мутаций в развитии рака пищевода.

- пересадка органа в анамнезе
- синдром приобретенного иммунодефицита
- аутоиммунное состояние в анамнезе
- болезнь целиакия в анамнезе
- низкое социально-экономическое состояние

Риск рака пищевода в 3,5 раза выше у лиц, один из родителей которых имеет рак пищевода в анамнезе.

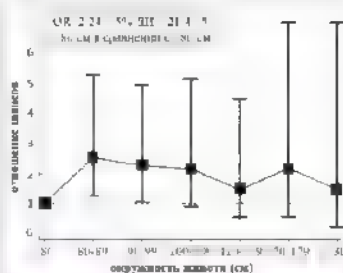
По данным, риск рака пищевода в 5,2 раз выше у лиц с лимфомой *Hodgkin*, в 3,2 раза – раком гортани, в 2,2 раза – орофарингеальной карциномой, в 2,1 раза – раком молочной железы (у женщин), в 2 раза – лимфомами *non-Hodgkin*, в 2 раза – раком яичка, в 1,8 раза – раком легкого, в 1,4 раза – раком шейки матки в анамнезе спустя >10 лет после диагноза первой злокачественной опухоли.

Избыточная масса тела (ИМТ – 25–30 кг/м²) и ожирение (ИМТ – >30 кг/м²) классифицируется МАИЗО как одна из причин аденокарциномы (не плоскоклеточного рака) пищевода. Примерно 22% случаев (27% – у мужчин, 11% – у женщин) рака пищевода в Великобритании связывается с данным фактором. Риск рака пищевода повышается на 13% на каждые 5 единиц прироста в ИМТ. Риск аденокарциномы пищевода в 2,5 раз выше у лиц с абдоминальным типом ожирения. Связь рака пищевода с ожирением и избыточной массой тела объясняется тем, что данное состояние у соответствующих лиц способствует развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и, соответственно, пищеводу Barrett, которые являются основной причиной развития аденокарциномы пищевода.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ассоциируется с повышением риска (в 2–6 раз) развития аденокарциномы пищевода путем вызывания гастроэзофагеального рефлюкса. Следует отметить, что данное состояние не повышает риск развития плоскоклеточного рака пищевода.

Риск рака пищевода примерно на 70% выше у лиц, получивших лечение антихолинергическими препаратами, на 60% выше – теофилином, на 75% – бифосфонатами. Повышение риска рака пищевода у людей, получивших лечение первыми двумя группами медикаментов, объясняется тем, что упомянутые препараты, расслабляя кардиальный (нижний эзофагеальный) сфинктер, способствуют развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что является одной из причин аденокарциномы пищевода. К данным препаратам относят еще блокаторы кальциевых каналов и нитроглицерин. Мнения разных авторов относительно того, что препараты, расслабляющие кардиальный сфинктер, повышают риск развития аденокарциномы пищевода, расходятся.

Атрофия слизистой оболочки желудка ассоциируется с повышением риска развития плоскоклеточного рака пищевода в 2–4 раза. Данная ассоциация объясняется тем, что при



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между окружностью живота и относительным риском развития пищевода Barrett. Согласно данным Corley D A. et al (2007).

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы повышает риск развития пищевода Barrett в 4–5 раз, что, в свою очередь, способствует развитию аденокарциномы пищевода. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы на 10–12 раз выше риск развития пищевода Barrett длинного сегмента.



Пищевод Barrett у большого грыжевого пищеводного отверстия диафрагмы.
+ – нормальный эпителий пищевода,
* – пищевод Barrett

наличии атрофии слизистой оболочки происходит рост бактериальной флоры, которая повышает продукцию таких канцерогенов, как нитрозамыны (см.: глава 12) и ацетальдегид. Следует отметить, что не обнаружена ассоциация данного состояния с аденокарциномой пищевода.

Риск рака пищевода выше у *рецидивов солидного органа или стволовых клеток*. Уровень повышения риска варьируется в широком диапазоне, согласно результатам различных исследований.

Риск рака пищевода в 1,7 раза выше (в 2 раза для аденокарциномы, в 1,5 раза для плоскоклеточного рака пищевода) у больных СПИДом. У лиц, зараженных HIV без развития СПИД, риск не повышен.

Есть достоверные данные о том, что у лиц с *аутоиммунным состоянием* риск рака пищевода выше более чем в 2 раза. У больных с *болезнью целиакия* риск рака пищевода повышен более чем в 4 раза.

Исследования, проведенные в разных областях мира, однозначно подтвердили, что риск рака пищевода в 2-4 раза выше у людей с *низким социально-экономическим состоянием*.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака пищевода

- инфекция *H. pylori* в анамнезе
- гормонозаместительная терапия в анамнезе
- кормление младенцев грудью не менее 12 месяцев
- диета: богатая фруктами и овощами
- прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов

Риск рака (аденокарциномы, а не плоскоклеточного рака) пищевода примерно на 40% ниже у людей, зараженных инфекцией *H. pylori*. Данная ассоциация объясняется низкой кислотностью желудочного сока у лиц с инфекцией *H. pylori*.

У женщин постменопаузального возраста, получавших гормонозаместительную терапию длительный период (5-10 лет), риск рака пищевода снижается по непонятным механизмам.

По данным, риск рака пищевода примерно на 60% ниже у женщин, которые кормят младенцев грудью не менее чем 12 месяцев, по непонятным механизмам.

МФИЗО и АИИЗО классифицируют употребление достаточного количества фруктов и овощей (некрахмалистых) как протективный фактор от рака пищевода. Риск рака пищевода (обоих гистологических вариантов) на 25-50% ниже у людей, употребляющих достаточное количество фруктов и овощей. Это объясняется тем, что фрукты и овощи являются основным источником некоторых витаминов

H. pylori не колонизирует атрофированную слизистую оболочку желудка и подвергшийся метатлазии участок слизистой. Данный факт объясняет ассоциацию инфекции *H. pylori* со снижением риска аденокарциномы пищевода.

У больных СПИДом среди злокачественных опухолей пищевода наиболее повышается риск для развития лимфомы (non-Hodgkin) пищевода (более чем в 250 раз).

Связь между аутоиммунным состоянием и раком объясняется не только тем, что в результате аутоиммунных атак хронические изменения в пораженном участке могут способствовать развитию рака. Данная связь, скорее всего, объясняется тем, что большинство токсических и канцерогенных веществ элиминируется из организма с помощью энзима глутатион S-трансферазы, активность которого зависит от полиморфизма семьи генов *GST*, которые кодируют упомянутый энзим. В организме человека существуют 5 основных классов генов *GST*: α-, μ-, π-, θ- и ζ-*GST*. Из указанных классов генов наиболее широко изучены μ-*GST* и θ-*GST*, и, соответственно, 20% и 50% людей не обладают ими (одним или обоими). Таким образом, в зависимости от полиморфизма тех или иных генов *GST* элиминация некоторых токсических и канцерогенных веществ нарушается, что способствует развитию определенных аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

Роль инфекции *H. pylori* в снижении риска аденокарциномы пищевода объясняется нижеизложенными механизмами. Во-первых, колонизация желудка *H. pylori* в конечном счете приведет к атрофии слизистой оболочки желудка следовательно к снижению кислотности желудочного сока, который является основным фактором в развитии пищевода Барретт - предракового состояния для аденокарциномы пищевода. Во-вторых, атрофированная колонизацией *H. pylori* слизистая оболочка желудка не может продуцировать *ghrelin* – гормон, стимулирующий аппетит (гормон голода), 60% которого в норме продуцируется желудком, что приводит к быстрой сытости и тем самым предотвращает ожирение (ожирение тоже является основной причиной пищевода Барретт).

(витаминов с антиоксидантной активностью — витамина С, витамина Е и β-каротина) и микроэлементов, недостаток которых в пищевом рационе играют роль в развитии рака пищевода.

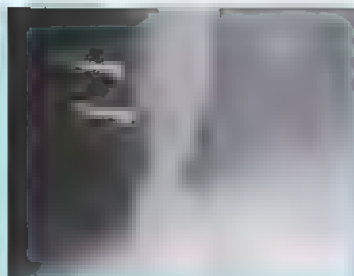
МФИЗО и АИИЗО классифицирует физическую активность как протективный фактор от рака пищевода. Данный фактор способен снизить риск рака пищевода на 20-35%. Роль физической активности в снижении риска рака пищевода объясняется тем, что данный фактор способен снизить индекс массы тела (ИМТ), высокий уровень которого повышает риск аденокарциномы пищевода.

Согласно результату метаанализа, проведенного в 2003 г., длительный прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов способен снизить риск рака пищевода (обоих гистологических вариантов) на 40%. Несмотря на это, не рекомендуется принимать аспирин с целью того, чтобы снизить риск рака пищевода.

Пути снижения риска развития рака пищевода

Примерно 90% случаев рака пищевода связывается с образом жизни и другими факторами риска, которые можно предотвратить. Следовательно, существуют определенные меры, соблюдением которых можно снизить риск данного рака.

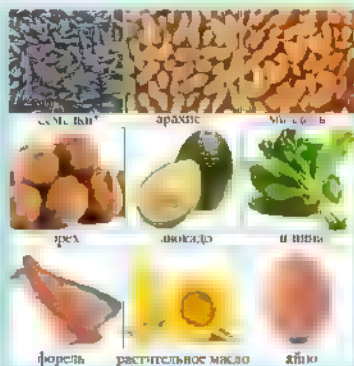
- бросить курение курящим людям и не начинать некурящим, так как примерно две трети случаев рака пищевода связывается с курением,
- прием алкоголя снизить до минимума по возможности. Примерно 20% случаев плоскоклеточного рака пищевода связывается с регулярным приемом алкоголя. Таким образом, в западных странах курение и прием алкоголя являются причиной примерно 90% случаев плоскоклеточного рака пищевода,
- употреблять пищу или пищевые добавки, богатые витамином Е, бета-каротином, а также зеленью,
- контролировать здоровую массу тела путем физической активности и сбалансированной диеты, богатой фруктами и овощами. Приблизительно 22% случаев рака (аденокарциномы) пищевода связывается с избытком массы тела и ожирением,
- своевременное и адекватное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для предотвращения развития пищевода Баретта, который повышает риск развития рака пищевода в 30-125 раз,
- проводить регулярное обследование членов семей с синдромом Howel-Evans, так как у более чем 40% людей с данным синдромом развивается рак пищевода.



Множественные ретицирующие мембранозные сужения пищевода (синдром Plummer-Vinson) у 35-летнего мужчины болезнью целиакии. Доступно по ссылке: CC BY 4.0 Dutta U et al. *Gastroenterol Res*, 2009; 2: 356-357



Источники бета-каротина в пище



Источники витамина Е в пище.
(* — семечки подсолнечника)

ГЛАВА 12

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка является одним из самых распространенных злокачественных опухолей (5-е место среди всех злокачественных новообразований после рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы и рака толстого кишечника) по всему миру. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 1 089 103 новых случая рака желудка (75 443 в ЕС), что составило 5,6% всех злокачественных новообразований (в 2008 г. – около 989 000 и 7,8%; в 2012 г. – около 951 600 и 7%, в 2018 г. – около 1 033 700 и 6,1%, соответственно), за исключением рака кожи.

Средний возраст больных раком желудка составляет 55 лет. Рак желудка примерно в 2 раза чаще наблюдается у мужчин по отношению к женщинам.

Самый высокий показатель заболеваемости раком желудка наблюдается в Корее, вслед за которой идут Монголия, Япония, Гватемала и Китай. Примерно 60% случаев рака желудка по всему миру наблюдается в трех странах – в Японии, Корее и Китае. Самая низкая заболеваемость наблюдается в Африке и Северной Америке. По отношению к США в странах Восточной и Северной Европы рак желудка встречается в 2-3 раза чаще. Заболеваемость раком желудка в Японии в 10 раз больше по отношению к США. Начиная с 1930 г. наблюдалось снижение заболеваемости некардиального рака желудка на 0,5-1% на каждый следующий год по всему миру. Следует отметить, что заболеваемость снижается во всех регионах мира, независимо от уровня риска развития данной опухоли, исключая Монголию, Японию и Корею, где, наоборот, данная заболеваемость повышается (2018 г.).

В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 768 793 случая смерти от рака желудка (52 085 – в ЕС), что составило 7,7% всех случаев смерти от злокачественных

Показатель заболеваемости раком желудка составляет примерно 61, 48, 47 и 41 новых случаев на 100 000 населения в год, соответственно, в Корее, Монголии, Японии и Китае.

Заболеваемость раком желудка (средней и дистальной части желудка) имеет тенденцию к снижению по всем регионам мира. В противоположность этому, заболеваемость раком проксимальной части желудка продолжает повышаться, и только в последние четыре десятилетия она повысилась в 3 раза в некоторых странах Европы.

Снижение заболеваемости раком желудка объясняется доступностью свежих продуктов питания (за счет широкого применения холодильников в связи с чем в настоящее время продукты питания всё реже хранятся в соевом и копченном виде) и уменьшением инфекции *H. Pylori* в связи с улучшением санитарных условий и применением эффективных антибиотиков. Следует отметить, что снижение заболеваемости раком желудка происходит за счет уменьшения случаев интестинального типа рака желудка по Lauren.

опухолей (3-е место после рака легкого и рака печени). Самый высокий показатель смертности наблюдается в Коста-Рике (в 2012 г. – 61 100 000 населения).

Факторы риска для развития рака желудка

- употребление пищевых продуктов, богатых нитратами и нитритами
- употребление обработанного мяса
- употребление продуктов питания с высоким содержанием бенз(а)пирена
- употребление большого количества соли и соленых продуктов
- употребление овощей в азиатском стиле
- регулярный прием алкоголя
- недостаток витамина C и β-каротина
- недостаток микроэлемента Se в пищевом рационе
- курение
- подвержение воздействию факторов, связанных с профессией (работа в индустрии резины, асбеста, хрома)
- подвержение воздействию неорганических соединений свинца
- подвержение воздействию радиоактивного излучения
- заражение *Helicobacter pylori*
- заражение вирусом Epstein-Barr (EBV),

Типичная диета во многих странах содержит нитраты, нитриты и нитрозамины, которые классифицируются МАИЗО как вероятная причина рака желудка. Нитраты в основном находятся в овощах и фруктах, которые являются основным компонентом здоровой диеты. Наряду с этим, нитриты и нитраты часто используют как пищевые добавки в изготовлении ветчины, бекона, сосисок и колбас для того, чтобы замедлить порчу данной пищи и придать ей характерный цвет (нитраты и нитриты являются фиксатором цвета в пищевой технологии – E249, E250, E251, E252). Кроме того, нитрит натрия предотвращает рост *Clostridium botulinum* в указанных продуктах питания. Употребление большого количества обработанного мяса повышает риск развития рака желудка, при котором нитраты и нитриты считаются основной причиной. Следует отметить, что нитраты и нитриты в таком химическом составе не вызывают рак, из них образуются нитрозамины, которые являются сильными канцерогенными веществами. *N*-нитрозо-диметиламин (*N*-nitrosodimethylamine) – основной нитрозамин, который содержится в пищевых продуктах. *N*-нитрозо-диметиламин образуется при реакции вторичных и третичных аминов (амины содержатся в пище) с нитрозирующим агентом. В пище нитрозирующий агент – это азотистый ангидрид (N_2O_3), который образуется от нитритов в слабой

У мигрантов из стран с высокой заболеваемостью раком желудка риск остается высоким, как и в стране происхождения, но у следующих поколений риск приближается к показателям в стране переселения, что объясняется изменением образа питания и снижением риска заражения *H. Pylori*.

До середины 1990-х гг. по числу случаев смерти рак желудка занимал первое место среди всех злокачественных опухолей у обоих полов вместе. В связи с тем, что со снижением заболеваемости раком желудка снижались и случаи смерти от данной опухоли, в настоящее время карцинома желудка занимает второе место после рака легкого по данному показателю, который в 2012 г. составил 8,2% (9,7% в 2012 г.) случаев смерти от всех злокачественных опухолей.

Рак желудка наблюдается в основном в виде аденокарциномы (примерно в 95% случаев). Редко наблюдаются и низкеступные гистологические варианты рака желудка.

- плоскоклеточный рак,
- аденокарциномный рак,
- недифференцированный рак

Аденокарцинома желудка делится на два типа, согласно классификации Lauren, которые, скорее всего, отражают этиологические факторы, играющие роль в развитии данной карциномы.

- интестинальный тип,
- диффузный тип.

В развитии интестинального типа карциномы желудка основную роль играют факторы окружающей среды, поэтому она развивается на фоне хронического процесса, сопровождающегося интестинальной метаплазией. Доля интестинального рака выше в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка. Данный тип рака желудка наблюдается у больных старшего возраста и поражает в основном дистальную часть желудка. Прогноз данной карциномы более удовлетворительный.

кислой водной среде. Аскорбиновая кислота (витамины С – *V300*) и диоксид серы (SO_2 – *E220*) используются для подавления данного процесса в пище. Из-за ограничения аналитической технологии не всегда возможно уточнить концентрацию нитрозаминов в пище. Следует отметить, что основная и решающая часть нитрозаминов, которая играет роль в развитии рака желудка, образуется в желудке из нитратов и нитритов, находящихся в пище. Как сказано выше, из нитритов (существуют в виде нитрита натрия в пище или образуются в результате восстановления нитрата натрия, который содержится в пище, в воде, в слюне с помощью симбиотических оральных бактерий или микробиоты, обильно растущей при атрофическом гастрите) образуется азотистый ангидрид в слабой кислой среде, который путем реакции с амидами или аминами превращается в *N*-нитрозосоединения (*нитрозамины* и *нитрозамины*) – в канцерогенные соединения. Амины и амиды очень распространены в природе. Они являются основными компонентами протеинов, энзимов, нуклеиновых кислот, а также лекарств, содержащих алкалоиды и т.д.

В организм ежедневно поступает примерно 50–130 мг нитратов и 1 мкг–5 мг нитритов. Источниками нитратов являются овощи (нитраты в виде аммония нитрата широко используются как удобрения) и вода, а нитритов – сыр и продукты обработанного мяса (ветчина, бекон, сосиски и колбасы), для изготовления которых нитриты, как упомянуто выше, используются в качестве пищевых добавок. Примерно 5–7% нитратов, поступивших в организм, превращаются в нитриты, 20% нитритов попадают в организм в составе пищи, а 80% образуются из нитратов в составе слюны. Следует сказать, что с точки зрения риска рака желудка нитраты, поступившие с пищей (с овощами), отличаются от нитратов, поступивших в составе воды, так как овощи содержат витамин С и бета-каротин, которые по нижеуказанным механизмам могут действовать как протектор против рака желудка. Поэтому некоторые исследователи полагают, что с риском рака желудка ассоциируются в основном нитраты, поступившие в составе воды.

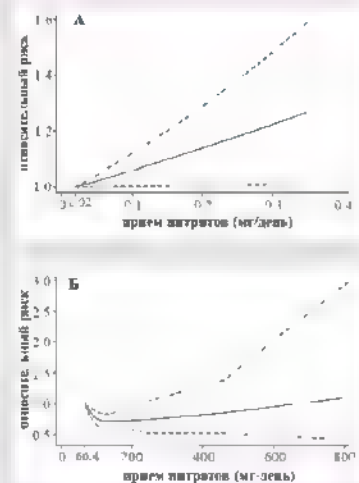
Употребление обработанного мяса классифицируется МФИЗО/АИИЗО как возможная причина рака желудка, и его участие в развитии рака желудка объясняется тем, что они содержат нитраты, нитриты и нитрозамины (см. выше).

Употребление продуктов с высоким содержанием бензо(а)пирена считается одним из факторов, повышающих риск развития рака желудка. Бенз(а)пирен в особо высоких концентрациях содержится в хорошо прожаренном мясе и курице, в копченых мясных и рыбных изделиях, в мясе и курице в виде барбекю.

Употребление большого количества соли и соленых продуктов классифицируется МФИЗО/АИИЗО, а также соленой рыбы, засоленной по китайской традиционной тех-

В развитии диффузного рака желудка в основном играют роль наследственно-генетические факторы (чаще мутации в гене *CDH1*). Данный тип рака желудка не ассоциируется с пищевыми факторами и хроническими процессами слизистой оболочки желудка. Диффузный тип рака желудка в основном наблюдается в молодом возрасте, чаще у женщин. Указанный тип рака желудка чаще поражает проксимальную часть желудка, и он более агрессивный, чем интестинальный тип.

Результаты некоторых исследований подтверждают, что наличие нитритов в пище снижает риск рака желудка. Возможно, они участвуют в повышении риска рака желудка лишь при наличии *H. pylori* или обильно растущей микробиоты (при атрофическом гастрите) в желудке, которые способствуют превращению нитратов в нитриты, как указано в тексте. В иных случаях нитраты могут играть протективную роль по отношению к развитию рака желудка.



Относительный риск (прямая линия) развития рака желудка в зависимости от ежедневного количества нитритов (А) и нитратов (Б), поступивших в организм (пунктирные линии – 95% ДИ). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Song P et al *Nutrients*, 2015, 7: 9872–9895 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

нозологии, классифицируется МАИЗО как вероятные причины рака желудка. Примерно 24% случаев рака желудка (31% – у мужчин, 12% – у женщин) в Великобритании связывается с применением более 6 г соли в сутки. У людей, употребляющих много соли, риск рака желудка повышается примерно на 70% по отношению к тем, кто употребляет мало соли. Существуют различные предположения о роли употребления большого количества соли в повышении риска развития рака желудка. Предполагается, что прием соли больше нормы может повысить риск рака желудка, особенно у людей с инфекцией *H. pylori*. Есть мнение о том, что соль повышает рост *H. pylori*, тем самым повышает риск развития рака желудка. На молекулярном уровне соль потенцирует ген *CagA* *H. pylori*, что является важным обуславливающим фактором канцерогенности данной инфекции. Не исключается, что раздражающие особенности соли по отношению к эпителию слизистой оболочки желудка могут играть немаловажную роль в повышении риска данного рака.

Употребление соленых овощей по традиционному азиатскому стилю классифицируется МАИЗО как одна из причин рака желудка. Данный фактор повышает риск рака желудка примерно на 50% (см. глава 11).

Прием алкоголя более 45 г в день классифицируется МФИЗО/АИИЗО как вероятная причина рака желудка. Риск развития рака желудка примерно на 25% выше у лиц, принимающих 50 г алкоголя в день. Есть данные о том, что у лиц, регулярно принимающих большое количество алкоголя, риск рака желудка в 2-3 раза выше по сравнению с принимающими алкоголь от случая к случаю. Выдвинуты некоторые предположения о механизмах роли алкоголя в развитии рака желудка. Этанол вызывает образование реактивных форм кислорода и оксидативный стресс, что повреждает ДНК и действует на ее восстановление. Кроме того, хронический прием алкоголя индуцирует цитохром P450 2E1 (CYP2E1) во многих органах, включая органы желудочно-кишечного тракта, что влияет на процесс превращения проканцерогенов на канцерогены (проканцерогены находятся в алкогольных напитках, сигаретах и пище). Наряду с этим, алкоголь может действовать как растворитель по отношению к некоторым канцерогенам и тем самым может помочь им проникнуть в клетки слизистой оболочки желудка. В организме с помощью CYP2E1 алкоголь превращается в ацетальдегид, который способствует канцерогенезу путем образования точечных мутаций, сестринского хроматидного обмена и мутагенных ДНК аддуктов, что приводит к метаплазии в слизистой оболочке желудка.

Исследования подтверждают, что *употребление небольшого количества фруктов и овощей* повышает риск развития рака желудка. МФИЗО/АИИЗО классифицирует употребление достаточного количества фруктов и овощей как вероятный превентивный фактор против рака желудка.

Засоленная по китайской традиционной технологии рыба содержит высокую концентрацию N-нитрозосоединений и их прекурсоров. Такая рыба классифицируется МАИЗО в I группу канцерогенных агентов (группа агентов с доказанной канцерогенностью) как причина рака носоглотки и во II группе канцерогенных агентов (в группе агентов с вероятной канцерогенностью) в отношении рака желудка. Есть данные о том, что употребление рыбы, засоленной по традиционной китайской технологии, 3 раза в неделю повышает риск развития рака желудка в 3-5-5 раз. Данный фактор повышает риск развития рака как дистальной и средней трети желудка, так и кардинальной части.

По данным ВОЗ, самое высокое количество чистого алкоголя на душу населения в год (12,3 литра) потребляется в Южной Корее, где и заболеваемость раком желудка самая высокая.

По данным некоторых эпидемиологических исследований, риск наиболее высок при регулярном приеме водки и большого объема красных вин. Прием других алкогольных напитков слабо ассоциируется с развитием рака желудка.

Ацетальдегид классифицируется МАИЗО в первую группу канцерогенов. Ацетальдегид способен вызывать повреждение ДНК в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. После приема алкоголя высокая концентрация ацетальдегида, образованного оральной микрофлорой, может наблюдаться в слюне, так как, в зависимости от полиморфизма гена, кодирующего алкогольдегидрогеназу, этанол может выделяться в составе слюны. Ацетальдегид в слюне, в свою очередь, повышает риск развития рака пищевода и желудка.

Роль данного фактора в предотвращении рака желудка объясняется тем, что фрукты и овощи содержат витамины С и Е, β -каротин (провитамин А), каротиноиды, флавоноиды и т.д., которые имеют антиоксидантную активность (витамины С и Е, β -каротин, каротиноиды, флавоноиды) или ингибируют образование нитрозаминов (витамины С и Е). Относительно риска рака желудка вопрос приема витаминов С и Е, β -каротина в пище изучен интенсивно. Большинство исследований обнаружили превентивную роль витамина С и β -каротина по отношению к раку желудка, другие показали противоречивые результаты. Таким образом, употребление фруктов и овощей ниже нормы вызывает *недостаток витамина С и β -каротина*, тем самым повышает риск развития рака желудка. *Ното sapiens* – один из млекопитающих, которые не способны синтезировать витамин С. Витамин С имеет сильную редуцирующую активность, тем самым не только предотвращает образование нитрозосоединений, но и нейтрализует и элиминирует реактивные кислородные метаболиты, которые синтезируются клетками воспаления (нейтрофилами, моноцитами) и освобождаются в обильном количестве при гастрите, вызванном *H. pylori*. Следует отметить, что эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка активно секретируют аскорбиновую кислоту в просвет желудка, вследствие чего концентрация витамина С в желудочном соке выше, чем в плазме крови. При гастрите, вызванном *H. pylori*, концентрация витамина С в желудочном соке значительно снижается, порой даже отсутствует, и после эрадикации данной инфекции титр аскорбиновой кислоты восстанавливается до нормального уровня. Кроме того, витамин С в желудочном соке очень неустойчив при наличии инфекции *H. pylori* и подвергается деградации в течение 30 минут.

Исследования подтверждают, что *низкий титр селена (Se) в крови (недостаток селена в организме)* повышает риск развития рака желудка. Предполагают, что 25% случаев рака желудка в Китае связано с недостатком селена в организме. Селен является очень важным микроэлементом, который необходим для образования и функционирования как минимум 13 протеинов. Большинство Se-протеинов имеют плейотропический эффект, начиная от антиоксидантного до противовоспалительного. Ежедневный прием селена рекомендуется в пределах 50-150 мкг. Основными источниками селена являются мясо, яйцо, молоко, молочные продукты, рыба и т.д.

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака желудка. Примерно 22% случаев (примерно 1 из каждых 5 случаев) рака желудка приписывается курению. Риск рака желудка на 80-100% выше у курящих мужчин и на 20-80% – у курящих женщин по сравнению с никогда не курящими (соответственно, мужчинами и женщинами). Курение повышает риск как рака кардии (в 3 раза), так и не-



Фрукты и овощи, богатые витамином С

Образующиеся из нитратов с помощью анаэробной грамотрицательной бактерии и (находится в глубоких криптах задней трети языка) нитриты превращаются в монооксид азота (NO), который является очень важным метаболитическим продуктом нитрата натрия, обеспечивая кардиоваскулярный и желудочный гемостаз. В этом ферментативном процессе активно участвует аскорбиновая кислота, находящаяся в желудочном соке.

Содержание селена в пище зависит от его содержания в почве, где выращиваются растения и растительные продукты. Низким содержанием селена в почве (<0.05 ppm) характеризуются Новая Зеландия, Финляндия и часть Китая. Высокое содержание селена в почве (>5 ppm) наблюдается в Канаде, в северных штатах США, в Ирландии, Франции и Германии.

«Бездымные» табачные продукты не повышают риск рака желудка. Результаты мета-анализа, проведенных в Африке и Азии, показывают, что курение «водяных» сигарет повышает риск рака желудка. Но не исключается, что такая ассоциация может быть связана с курением сигарет, так как бокс-инс во упо-реб-ляю-т «водяные» сигареты – это курящие люди.

кардиального рака желудка (на 50%). Риск коррелируется числом выкуренных сигарет в день и длительностью стажа курения. Риск рака желудка не выше у бывших курящих людей по отношению к никогда не курящим. Следует отметить, что курение вместе с приемом алкоголя повышают риск некардиального рака желудка в 5 раз.

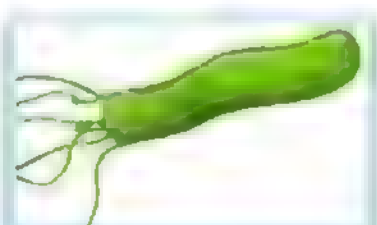
Примерно 3% случаев рака желудка у мужчин и 0,3% у женщин связывается с *профессиональными факторами*. Работа в индустрии резины классифицируется МАИЗО как одна из причин рака желудка. Работа, связанная с *промышленностью асбеста, хрома и неорганических соединений свинца*, классифицируется МАИЗО как возможная причина рака желудка. Риск рака желудка примерно на 20% выше у людей, подвергавшихся воздействию асбеста, и примерно на 30% выше у подвергавшихся воздействию хрома в связи с соответствующими профессиями. Риск развития рака желудка на 30-50% выше у людей, подвергавшихся воздействию неорганических соединений свинца на соответствующей работе. Следует отметить, что человек может подвергаться воздействию неорганического свинца не только на работе в соответствующей отрасли, но и в быту (в составе питьевой воды, в сигаретном дыме, при контакте с некоторыми строительными материалами и т.д.)

По данным Национального Исследовательского Совета (*National Research Council*), желудок является органом, чувствительным к канцерогенному действию ионизирующей радиации. *Подвержение воздействию ионизирующей радиации (рентгеновских лучей и гамма излучений)* классифицируется МАИЗО как одна из причин рака желудка. 1% случаев рака желудка в Великобритании приписывается воздействию ионизирующей радиации (радиотерапии и диагностической радиации). Есть данные о повышении смертных случаев от рака желудка у рабочих в индустрии радиоактивных веществ. Люди, выжившие после последствий взрыва атомной бомбы во время Второй мировой войны и подвергавшиеся воздействию радиации от аварии атомных реакторов, имеют выше риск развития рака желудка.

Инфекция Helicobacter pylori классифицируется МАИЗО как одна из причин (в первой группе канцерогенных агентов) рака желудка. *H. pylori* является грамотрицательной бактерией, которая селективно колонизирует слизистую оболочку желудка. Несмотря на то, что *H. pylori* был обнаружен в 1983 году как причина гастрита, генетические исследования подтверждают, что *H. pylori* сосуществует вместе с человеком как минимум в течение последних 58 000 лет. В отличие от других микроорганизмов, *H. pylori* развивал способность колонизироваться в кислой среде благодаря продуцируемому им энзиму уреазы, который превращает мочевину в аммоний, создающий нейтральную среду, которая окутывает данную бактерию. Данная инфекция повышает риск развития рака желудка (некардиального

Подвержение воздействию ионизации с гексавалентным хромом не только ассоциируется с риском рака легкого, но также на 30% повышает риск развития рака желудка. Люди подвергаются воздействию данного фактора также в индустрии дубления кожи, хромирования металлов, в производстве цемента, в сварочных работах и в индустрии нержавеющей стали. Кроме того, подвержение данному фактору осуществляется в составе питьевой воды. *Агентство по охране окружающей среды (США)* установило стандарт для хрома (для Cr VI и Cr III вместе) в питьевой воде ниже 100 мкг/л, который точно не отражает концентрацию более токсичного 6-валентного хрома.

Относительно риска рака желудка ионизирующее облучение желудка демонстрирует зависимость доза-ответ. По данным, избыточный относительный риск составляет 0,2 на каждый абсорбированный желудком Гр (Gy) спустя 30-40 лет после воздействия ионизирующей радиации. Исследования доказывают, что радиотерапия, проведенная по поводу рака яичка, повышает риск развития рака желудка в среднем в 6 раз. Риск развития особенно высок при желудочной дозе в объеме >30 Gy. По данным, в целом примерно 1,5% больных, получивших радиотерапию по поводу рака яичка, развивают рак желудка спустя 30 лет после лучевой терапии.



Схематическое изображение *H. pylori*. *H. pylori* является грамотрицательной бактерией. Она имеет 4-6 усов (flagella), которые позволяют ей передвигаться по слизистой оболочке желудка и колонизироваться под ней. *H. pylori* повышает pH в просвете желудка и разлагает защитный слой муцина.

рака) в 6 раз. Примерно 32% случаев рака желудка связывается с данной инфекцией. 1-2% лиц, зараженных инфекцией *H. pylori*, в конце концов развивают рак желудка. Примерно в 90% случаев рака желудка интестинального типа по Lauren в клетках опухоли и окружающей ткани обнаруживаются артефакты *H. pylori* (примерно в 30% случаев — диффузного типа). *H. pylori* является самым распространенным этиологическим фактором злокачественных опухолей, связанных с инфекцией. Следует отметить, что на долю злокачественных опухолей, связанных с инфекционными агентами, приходится примерно 18% всех случаев злокачественных новообразований, 5,5% которых связано с *H. pylori*. В конечном итоге примерно 60% всех случаев рака желудка ассоциируется с *H. pylori*.

Между первым позитивным статусом *H. pylori* и раком желудка проходит более 10 лет. Риск рака желудка существенно выше при наличии *Cag-A* (*cytotoxin associated gene A*) позитивного *H. pylori* по отношению к *Cag-A* негативного штамма. *Cag-A* существуют примерно в 60% всех штаммов, отмеченных в Европе, и в 100% случаях — в странах Восточной Азии. Роль *H. pylori* в развитии рака желудка частично объясняется еще и тем, что данная инфекция способствует превращению нитритов, поступивших в составе слюны в желудок, в нитрозосоединения, которые являются одним из сильнейших канцерогенов для слизистой оболочки желудка (см. выше). Кроме того, считается, что иммунный ответ не эффективен, чтобы элиминировать *H. pylori*, и наличие данного инфекционного агента в просвете желудка вызывает воспалительную реакцию со стороны эпителия слизистой оболочки желудка. В результате длительного стойкого воспалительного процесса может произойти повреждение эпителиальных клеток и потеря железистых клеток слизистой оболочки желудка. В дальнейшем может происходить замена glandулярных клеток интестинальным фенотипом. Если устойчивое повреждение на слизистой оболочку желудка сохраняется, могут произойти диспластические изменения и злокачественная трансформация. Предполагается, что аденокарциноме желудка предшествует преканцерозный процесс со следующими ступеньками: хроническое активное воспаление → мультифокальная атрофия → интестинальная метаплазия → дисплазия.

Заражение EBV классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака желудка. Примерно 10% случаев рака желудка связывается с EBV. EBV является вездесущим герпесвирусом человека (*human herpesvirus 4* HHV-4) с онкогенной активностью (см. глава 43). EBV может обнаруживаться в опухолевых клетках лимфоидного и эпителиального происхождения, таких как лимфома Burkitt и назофарингеальная карцинома. EBV-ассоциированный рак желудка составляет примерно 10% всех случаев рака желудка по всему миру. Следует отметить, что EBV-ассоциированная

H. pylori легко передается от одного человека к другому посредством слюны. Пить напиток из одной чашки, есть из одной посуды с человеком, зараженным *H. pylori*, означает подвергать себя риску. Поцелуи также способствуют заражению. Заражение может происходить также фекально-оральным путем. Поэтому часто все члены семьи демонстрируют положительный тест относительно *H. pylori*. Хронический стресс ослабляет функции иммунной системы, и тем самым делает человека восприимчивым к данной инфекции.

Инфекция *H. pylori* очень распространена в малоразвитых странах, но распространение данной инфекции демонстрирует низкие показатели в развитых странах. Предполагается, что более половины населения Земного шара (75-85% взрослых в малоразвитых, 35-55% в развитых странах) заражено инфекцией *H. pylori* и у 1-3% последних может развиваться аденокарцинома желудка.

Распространенность инфекции *H. pylori* высока в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка. Несмотря на это, есть регионы, такие как Африка, Южная Азия (Индия), где распространенность инфекции *H. pylori* высокая, но заболеваемость раком желудка тем не менее низкая. Данный феномен называется «африканской загадкой». Возможно, это связано с тем, что козляки, бактерии и окружающая среда вместе создают комплекс, своеобразность которого ассоциируется с высоким или низким риском развития рака желудка.

Заражение вирусом Epstein-Barr (EBV) ассоциируется со многими злокачественными опухолями лимфоидного и эпителиального происхождения (лимфомой Hodgkin, NK/T-лимфомой, назофарингеальной карциномой, раком желудка). Из упомянутых новообразований рак желудка является самой распространенной злокачественной опухолью, ассоциированной EBV.

карцинома желудка – чаще всего неантральный рак желудка EBV-ассоциированный рак антральной части желудка составляет всего 3% всех случаев рака данной локализации. Рак культи желудка характеризуется высокой пропорцией EBV-ассоциированного рака желудка (25–40%)

В отличие от В-лимфоцитов, эпителиальные клетки на поверхности мембраны не имеют CD21, который, связываясь с EBV, помогает ему проникнуть внутрь клеток. Эпителиальные клетки человека имеют высокую резистентность по отношению к вирусу EBV, существующему вне клеток. Таким образом, механизм заражения эпителиальных клеток EBV остается неизвестным по сей день. Предполагается, что EBV проникает внутрь эпителиальных клеток посредством контакта с зараженными В-лимфоцитами. Есть предположение, что потребление соленой пищи и подвергание воздействию древесной пыли и опилкам железа (в связи с особенностью профессии) повреждает слизистую оболочку желудка, тем самым повышает риск развития рака желудка, вызываемого EBV.

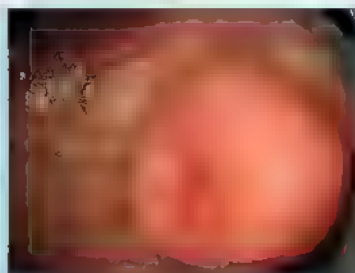
EBV распространяется оральным путем. Следует отметить, что данный вирус распространен у 90–95% взрослых людей в развитых странах. В отличие от лимфомы Burkitt и назофарингеальной карциномы, которые являются эндемическими, EBV-ассоциированный рак желудка является неэндемическим заболеванием и наблюдается по всему миру. Пропорция EBV-ассоциированного рака желудка колеблется от самой высокой (16–18%) в США и Германии до самой низкой (примерно 4%) в Китае. EBV-ассоциированный рак желудка характеризуется относительно благоприятным прогнозом.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака желудка

- *Атрофический гастрит*
- *пернициозная анемия*
- *аденомы желудка*
- *болезнь Menetrier*

Риск развития рака желудка очень высок у лиц с *хроническим атрофическим гастритом*. Хронический атрофический гастрит представляет собой хроническое атрофическое состояние слизистой оболочки желудка, при котором происходит потеря железистых структур желудка, которые заменяются соединительной тканью (*неметастатическая атрофия*) или несоответствующими железистыми структурами эпителием интестинального типа или железами пилорического типа (*метастатическая атрофия*). Атрофия слизистой оболочки желудка является конечным результатом инфекции *H. pylori* или аутоиммунного процесса против железистых клеток желудка. Следует отметить, что

EBV-ассоциированная карцинома желудка в основном наблюдается у мужчин и поражает проксимальную и среднюю треть желудка. Внешне она подавленная (вогнутая), поверхностная при ранних случаях и изъязвленная, бляшкообразная на поздних стадиях. Опухолевообразный вид подлизистой – это одна из особенностей EBV-ассоциированной карциномы, что, скорее всего, связано с обильной лимфоцитарной инфильтрацией. Гистологически данная карцинома низкодифференцированная, диффузного типа по Lauger, с плотной инфильтрацией лимфоцитами с лимфоидной стромой (по этому признаку, напоминает EBV-ассоциированную назофарингеальную карциному). 80% случаев рака желудка с лимфоидной стромой ассоциируется с EBV. Учитывая тот факт, что EBV-ассоциированная карцинома желудка чаще развивается на фоне хронического гастрита, вызванного *H. pylori*, окружающая слизистая оболочка может быть атрофированной с интестинальной метоплазией (однако EBV-ассоциированный рак желудка может демонстрировать также диффузный тип по Lauger). Лимфогенное метастазирование развивается реже.



Эндемическая карцинома EBV-ассоциированной карциномы. Опухолевообразный вид подлизистой – это одна из особенностей EBV-ассоциированной карциномы. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Nishikawa J et al. *Cancers (Basel)*, 2018, 10 (6), 67

По данным эпидемиологических исследований, проведенных на большой группе больных, риск развития рака желудка в 1,9 раз выше у больных с язвой желудка в течение 5 лет после диагностики. Данная ассоциация объясняется общими этиологическими факторами (хронический атрофический гастрит и инфекцией *H. pylori*), которые лежат в основе развития обоих заболеваний.

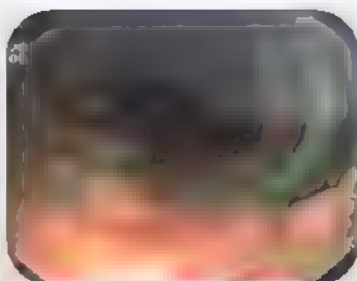
Н. pylori-ассоциированный атрофический гастрит – часто мультифокальный процесс и охватывает слизистую оболочку антрального отдела и окантацическую слизистую оболочку тела и дна желудка. Но аутоиммунный атрофический гастрит ограничивается на слизистой оболочке тела и дна желудка. Примерно 20% людей в Европе и США моложе 40 лет и 50% населения старше 60 лет имеют хронический атрофический гастрит.

Атрофический гастрит часто ассоциируется с двумя типами опухолей – раком желудка интестинального типа и нейроэндокринной карциномой желудка I типа. Следует отметить, что патофизиологические механизмы, которые приводят к развитию данных опухолей, разные. Общепринято, что многоэтапный процесс, который инициируется хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки желудка, связанным с *H. pylori*, прогрессирует в хронический атрофический гастрит, интестинальную метаплазию, дисплазию и, в конце концов, в карциному желудка.

При атрофическом гастрите риск рака желудка зависит от протяженности атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка. При атрофическом гастрите антрального отдела риск развития рака желудка составляет 1% в год. Есть данные о том, что у каждого 9-го больного (11%) хроническим атрофическим гастритом развивается рак желудка в течение 10 лет. При атрофическом гастрите, охватывающем также тело желудка, риск повышается до 35%. Риск развития рака желудка при атрофическом гастрите вплотную зависит от статуса *H. pylori*. Данная инфекция повышает риск гораздо выше. Риск рака желудка при хроническом атрофическом гастрите зависит и от возраста больного, у больных старше 45 лет риск примерно в 2 раза больше в сравнении с молодыми людьми.

Больные пернициозной анемией имеют в 3-18 раз выше риск развития рака желудка по отношению к общему населению. Это связано с тем, что пернициозная анемия развивается в результате атрофического пангастрита. Таким образом, пернициозная анемия и рак желудка не связаны законом “причина и следствие”, оба заболевания являются следствиями одной и той же причины – хронического атрофического гастрита. Следует отметить, что пернициозная анемия развивается в результате аутоиммунного (гастрит типа А), а не *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита (гастрит типа В).

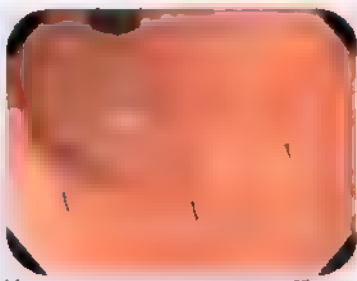
Аденомы желудка являются облигатным предраком. В отличие от гиперпластических полипов, которые составляют 75% случаев полипа желудка, аденомы имеют очень высокий риск малигнизации. Аденомы желудка составляют примерно 10% случаев полипов желудка и в основном локализируются в антральном отделе. Редко могут наблюдаться в теле желудка или в кардиальном отделе. Они могут быть полиповидной формы или плоскими. Аденомы желудка



Эндоскопическая картина интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка. Наблюдаются множественные участки «буженика» перепелного цвета в антральном отделе желудка.



Рак желудка начальной стадии на фоне атрофического гастрита и интестинальной метаплазии. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Sha S.Y. et al. *PLoS ONE*, 2019; 14 (12): e0226427



Множественные сидячие аденомы у 39-летнего мужчины с синдромом семейного аденоматозного полипоза. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Ngantuenphon S. et al. *Hered Cancer Clin Pract*, 2014; 12: 4-9

могут наблюдаться спорадически или как манифестация генетических синдромов (см. ниже).

Спорадические аденомы развиваются в основном на фоне хронического атрофического гастрита. Аденомы желудка, развивающиеся при соответствующих генетических синдромах, обычно локализуются в антральном отделе. Как упомянуто выше, они имеют высокий потенциал малигнизации. В 10-60% случаев аденомы желудка ассоциируются с синхронной карциномой желудка. Наличие карциномы зависит от размера, наличия вылезлого контура и грации дисплазии. Плоские аденомы имеют наибольший риск малигнизации. Примерно 10% случаев аденомы желудка связано с соответствующими наследственными расстройствами.

Особый интерес представляют *полипы фундальных желез*. Они чаще наблюдаются спорадически и исключительно в теле желудка. Основная причина развития спорадических полипов фундальных желез — это длительное применение ингибиторов протонной помпы. Несмотря на то, что в большинстве случаев полипы фундальных желез желудка встречаются спорадически, они наблюдаются и при синдромах *семейного аденоматозного полипоза (familial adenomatous polyposis — FAP)*, *MUTYH-ассоциированного полипоза (MUTYH-associated polyposis — MAP)*, *аденокарциномы и проксимального полипоза желудка (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach — GAPPS)* и *Peutz-Jeghers*. Полипы фундальных желез наблюдаются почти в 90% случаев синдрома FAP и 10% случаев синдрома MAP. Вероятность синдрома семейного аденоматозного полипоза подразумевается в случаях полипов числом более 20, локализованных в антральном отделе и обнаруженных в молодом возрасте (<40 лет). В отличие от аденоматозных полипов желудка, спорадические полипы фундальных желез малигнизуются крайне редко. Примечательно, что, в отличие от гиперпластических полипов и аденомы желудка, которые могут регрессировать после эрадикации *H. pylori*, полипы фундальных желез, наоборот, могут исчезнуть или регрессировать после заражения *H. pylori*.

Следует отметить, что в регионах, где инфекция *H. pylori* очень распространена, гиперпластические полипы и аденомы желудка наблюдаются чаще по сравнению с полипами фундальных желез. Наоборот, в западных странах, где распространенность *H. pylori* низкая и ингибиторы протонной помпы применяются часто, полипы фундальных желез встречаются чаще по сравнению с гиперпластическими полипами и аденомами желудка.

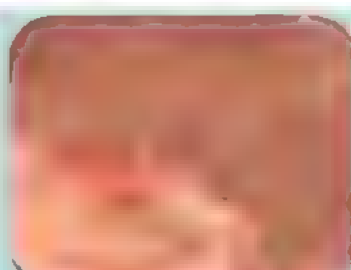
Болезнь Menetrier представляет собой гипертрофическую гастропатию, которая наблюдается крайне редко (в литературе было описано примерно 200 случаев данной болезни), поражает тело желудка и характеризуется утолщением слизистой оболочки желудка в виде гигантских складок.

В желудке обнаруживаются следующие полипы:

- *аденоматозные полипы (аденомы)*,
- *полипы фундальных желез*,
- *гиперпластические полипы*
- *гамартоматозные полипы*

Высокий риск малигнизации свойствен аденоматозным полипам. Другие полипы тоже могут переродиться в рак желудка, но гораздо реже.

Риск дисплазии полипов фундальных желез желудка наиболее высок в FAP-ассоциированных случаях (в 30-50%). Гиперпластические полипы желудка тоже имеют потенциал прогрессировать в карциному желудка.



Гиперпластический полип желудка размером 10 мм у 55-летней женщины с отрицательным H. pylori-статусом. Полип в течение 8 лет увеличился в размерах до 20 мм и прогрессировал в аденокарциному. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yamanaka K. et al. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 130-36.



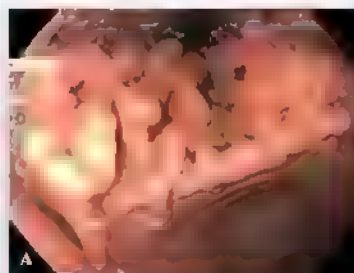
Микроскопическая картина гиперпластического полипа желудка у 56-летней женщины, осложнившегося тяжелым кровотечением. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Nayudu S.K. et al. *Case Rep Gastrointest Med*, 2013, Article ID 631975.

док, гипохлоргидрией и потерей протеинов. Макроскопически различить болезнь Menetrier от гастропатии при синдроме Zollinger-Ellison и лимфоцитарного гастрита, при которых складки слизистой оболочки желудка утолщены одинаковым образом, представляется трудным. У взрослых данная болезнь является прогрессирующим заболеванием с асимптоматическим началом. В раннем детстве она начинается внезапно и устраняется спонтанно. У младенцев болезнь Menetrier ассоциируется с инфекцией цитомегаловируса (CMV), но у взрослых причина болезни остается неизвестной. Предполагается, что в патогенезе данной болезни играет роль повышенная экспрессия фактора роста опухолей 1 и лиганда для рецептора эпидермального фактора роста, что приводит к селективному распространению слизистых клеток на теле и дне желудка. В результате данного процесса происходит glandулярная атрофия желудка. По данным литературы, 6-10% больных болезнью Menetrier развивают рак желудка. Из 200 описанных в литературе случаев в 15 случаях (7.5%) болезнь Menetrier была ассоциирована с карциномой желудка. Так как данная болезнь встречается редко, риск развития рака желудка в случаях болезни Menetrier невозможно оценить точно.

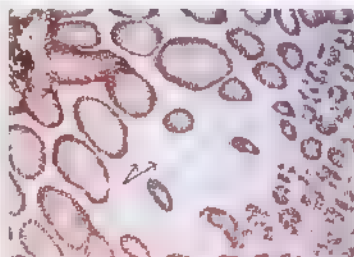
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака желудка

- синдром наследственного диффузного рака желудка
- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром аденокарциномы и проксимального полипоза желудка
- синдром Peutz-Jeghers
- синдром ювенильного полипоза
- синдром MUTYH-ассоциированного полипоза
- синдром Lynch
- наследственные мутации в генах BRCA
- синдром Li-Fraumeni
- атаксия телеангиэктазия

Синдром наследственного диффузного рака желудка развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования - аутосомно-доминантный) в гене *CDH1* (16q22.1). Ген *CDH1* кодирует протеин эпителиального Е-кадгерина (E-cadherin). Указанный протеин обеспечивает адгезию между соседними эпителиальными клетками. Кроме функции адгезии, эпителиальный кадгерин вовлекается еще в процесс передачи сигналов внутри клеток, которые контролируют созревание и движение клеток. Наряду с этим, E-cadherin функционирует как супрессор опухолевого роста. Таким образом, мутация в гене *CDH1* приводит к изменению структуры эпителиального кадгерина, что способствует неконтролируемому делению и росту эпителиальных клеток.



Эндоскопическая (А) идоплтрасонографическая (Б) картина болезни Menetrier. А - диффузное утолщение слизистой оболочки дна и тела желудка с характерным интактным антральным отделом. Б - заметно утолщение слизистой оболочки желудка, в основном за счет желудка слизистой слоя. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Kamal M U et al. Case Rep Gastrointest Med, 2019; Article ID 7927083



Фокальное отсутствие окрашивания на Е-кадгерин при иммуногистохимическом исследовании в очаге перистенциальноклеточного рака (1) у больного синдромом наследственного диффузного рака желудка. Нормальный фоновый эпителий служит как хороший внутренний контроль. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Wilcox R. et al. Pathol Res Pract, 2011; Article ID 845821

слизистой оболочки желудка. Было обнаружено больше 120 наследственных мутаций в данном гене, которые способствуют развитию упомянутого синдрома. 70-80% лиц (70% мужчин, 56% женщин к возрасту 80 лет) с данными мутациями развивают диффузный рак желудка. При обнаружении рака желудка средний возраст больных составляет 38 лет. Есть данные о том, что в возрасте 14 лет был обнаружен рак желудка при данном синдроме. Лица с наследственными мутациями в гене *CDH1* имеют высокий риск развития лобулярного рака молочной железы (см.: глава 21). Примерно 1% случаев рака желудка связано с синдромом наследственного диффузного рака желудка.

Синдром семейного аденоматозного полипоза характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике. Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *APC* (5q22.2). Упомянутый ген кодирует структуру протеина APC, который действует как супрессор опухолевого роста. Было обнаружено больше 700 мутаций в гене *APC*, большинство которых приводит к синтезу короткой, нефункциональной версии протеина APC. Такой короткий протеин не может супрессировать неконтролируемое деление клеток, что приводит к развитию аденоматозных полипов толстого кишечника, которые в дальнейшем перерождаются в рак (см.: глава 17). Лица с наследственными мутациями в гене *APC* также имеют склонность к развитию аденомы желудка и полипов фундальных желез желудка в 81-93% случаев. Следует отметить, что при данном синдроме аденома желудка наблюдается реже по сравнению с полипами фундальных желез. В отличие от полипов фундальных желез, аденомы желудка имеют высокий риск (до 60%) малигнизации. Риск развития рака желудка при синдроме семейного аденоматозного полипоза колеблется в широком диапазоне – по данным исследователей из Японии, в 4.5-13.6% случаев, по данным авторов из западных стран – в 0.6-4.2% случаев. У лиц с данным синдромом риск развития рака желудка в 7-10 раз выше по отношению к общему населению. Следует отметить, что ни полипоз желудка, ни рак желудка не являются определяющими признаками синдрома семейного аденоматозного полипоза, они всего лишь являются экстраколоническими манифестациями данного синдрома.

Синдром аденокарциномы и проксимального полипоза желудка (*gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach syndrome* (GAPPS)) является своеобразным аутосомно доминантным синдромом полипоза проксимальной части желудка. Данный синдром впервые обнаружен в 2012 г., и по сей день по всему миру обнаружено больше 10 семей (в Австралии, США и Европе) с упомянутым синдромом. Ген, мутации в котором являются ответственными в появлении данного синдрома, до конца не

У больных синдромом семейного аденоматозного полипоза чаще всего развиваются колоректальный рак, дуоденальная карцинома и рак дивертикулярной железы. Рак желудка развивается относительно реже.



Аденоматозный полип желудка у 36-летнего больного синдромом Gardner. 3 месяца назад больному была проведена тотальная колэктомия по поводу аденоматозного полипоза толстого кишечника. 3 лет назад у больного была удалена гигантская фиброма (массой 5 кг) забрюшинного пространства, выстлтаящая в брюшную полость на очень широкой ножке.



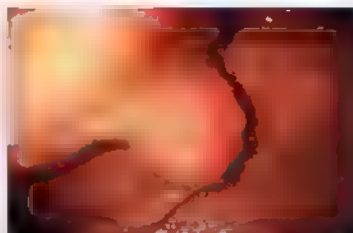
Полипоз проксимальной части желудка при синдроме GAPPS. Полипозом повреждены кардинальный отдел, дно и тело желудка, антральный отдел оставлен интактным. С разрешения Dove Medical Press Rudloff U. Clin Exp Gastroenterol, 2018, 11: 447-459.

идентифицирован. Несмотря на это, есть данные о том, что у соответствующих больных обнаруживаются точечные мутации в промоторе 1В гена *APC* (5q22.2). Полипоз характеризуется множественными полипами (обычно больше 100 полипов) фундальных желез и часто придает слизистой оболочке коврообразный вид. Полипозом поражается тело и дно желудка, при этом малая кривизна и антральная часть остаются интактными. При данном синдроме часто развивается рак желудка диффузного типа к возрасту 33 лет. В отличие от других синдромов полипоза желудочно-кишечного тракта, при указанном синдроме не наблюдаются признаки дуоденального и колоректального полипоза и наследственного синдрома карциномы данных органов.

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и наследуется по аутосомно-доминантному типу. 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейного анамнеза. Ген *STK11* (serine threonine kinase 11) также называется геном *LKB1* (liver kinase B1). Данный ген обеспечивает инструкцией при синтезе специального фермента – серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста. Следует отметить, что мутация в гене *STK11* не является предпосылкой для данного синдрома, так как мутация в упомянутом гене обнаруживается примерно в 70-90% случаев синдрома Peutz-Jeghers. Синдром Peutz-Jeghers характеризуется гамартоматозным полипом желудочно-кишечного тракта (особенно проксимального отдела тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, перiorальной, перианальной областях, в слизистой ротовой полости, на ладони и подошве) и очень высоким риском развития злокачественных опухолей определенных типов (см. главы 15, 16, 17-21). Гамартоматозные полипы обнаруживаются у 95% больных данным синдромом. Средний возраст больных при обнаружении полипов желудка составляет в среднем 16 лет. Лица с синдромом Peutz-Jeghers имеют высокий риск развития рака органов желудочно-кишечного тракта – толстого кишечника (40%), желудка (30%), тонкого кишечника (12%). Высокий риск также наблюдается относительно рака поджелудочной железы (35%), молочной железы (30-40%), яичника (20%), шейки матки (10%), легкого (15%) в течение жизни больных. В целом, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 90% в течение их жизни.

Синдром ювенильного полипоза появляется благодаря наследственным мутациям (тип наследования аутосомно-доминантный) в генах *BMPRIA* (10q23.2) или *SMAD4* (18q21.2) и характеризуется развитием множественных ретенционных полипов в желудочно-кишечном тракте, в основном в толстом кишечнике, в детстве и в юношеском возрасте (см. глава 17). В 10-50% случаев синдрома ювениль-

В 70-90% случаев причиной синдрома Peutz-Jeghers являются наследственные мутации в гене *STK11*. Считается, что в развитии данного синдрома редко ответственные мутации в гене *MYH11* (16p13.11) без мутаций в гене *STK11*.



Гамартоматозный полипоз желудка у 11-летней больной синдромом Peutz-Jeghers. У больной также обнаружен полипоз толстого кишечника. В возрасте 2 лет была выявлена гиперпигментация на губе, слизистой оболочке дёсны и кончиках пальцев. В семейном анамнезе отсутствует синдром Peutz-Jeghers. При секвенировании по Сэнгеру была выявлена гетерозиготная мутация (с.471_472del CT) в экзоне 4 гена *STK11*. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Zhao Z-Y et al *BMC Surgery*, 2018, 18:24-28.



Оральные пигментные пятна у 18-летнего больного синдромом Peutz-Jeghers. У больного также обнаружен полип дистального отдела тонкой кишки. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Chowdhury S. et al *AABS*, 2016 3(1):C9-C12.

ного полипоза развивается рак органов желудочно-кишечного тракта, в основном толстого кишечника. Иногда полипоз и рак развиваются в желудке у больных данным синдромом

Синдром MUTYH-ассоциированного полипоза (*MUTYH-associated polyposis syndrome - MAP*) представляет собой аутомно-рецессивный синдром полипоза гастроинтестинального тракта. Синдром развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций в гене *MUTYH* (1p34.1). Диагноз данного синдрома может ставиться после исключения синдрома FAP на основании соответствующих критериев. Поражение желудка полипозом нечасто, но полипоз двенадцатиперстной кишки наблюдается часто. Лица с данным синдромом имеют высокий риск развития рака толстого кишечника, желудка, молочной железы, яичников и мочевого пузыря. Полипы желудка (аденомы и полипы фундальных желез вместе) наблюдаются в 11% случаев, рак желудка развивается у 2% больных данным синдромом. Средний возраст больных при обнаружении рака желудка составляет 38 лет.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования - аутомно-доминантный) в генах *MMR*, *MLH1* (3p22.2), *MSH2* (2p21-p16.3), *MSH6* (2p16.3), *PMS2* (7p22.1) и характеризуется злокачественными опухолями разных органов наряду с раком толстого кишечника (см.: глава 17). Риск развития рака желудка при синдроме Lynch составляет 11-19%. Другими словами, у 11-19% лиц с синдромом Lynch в течение жизни имеется риск развития рака желудка. Рак желудка особенно часто наблюдается при синдроме Lynch, вызванном в результате наследственных мутаций в генах *MLH1* и *MSH2*, но редко наблюдается при наследственных мутациях в генах *MSH6*, *PMS2*. Рак желудка является третьей самой частой злокачественной опухолью после рака толстого кишечника и эндометрия при синдроме Lynch.

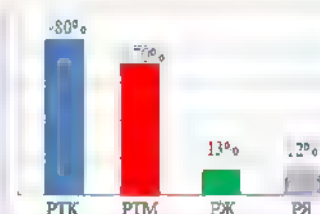
Гетерозиготные мутации в генах BRCA1 (17q21.31) и BRCA2 (13q13.1), помимо рака молочной железы и карцином некоторых других органов (см.: глава 21), ответственны и за развитие рака желудка (риск повышается, соответственно, в 3-7 раз и 3 раза). Наследственные мутации в данных генах сопровождаются раком желудка не так часто, как раком молочной железы и раком яичника.

Синдром Li Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования - аутомно-доминантный) в гене *TP53* (17p13.1), который является геном супрессором опухолевого роста (см.: главы 17, 37). Данный синдром характеризуется множественными опухолями, поэтому также называется **синдромом SBLA** (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia adrenal tumors*), что означает разнообразности опухолей, которые наблюдаются наиболее часто: саркомы, рак молочной



Поражение желудка полипозом у 51-летнего мужчины с синдромом ювенильного полипоза. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Kelly S et al J Med Case Rep, 2008; 2: 314-316

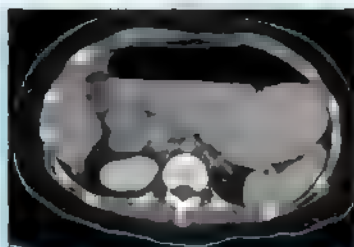
Ген *MUTYH* кодирует энзим МУН-глюкозилтрансферазу, который вовлекается в процесс репарации ДНК. Энзим МУН-глюкозилтрансфераза (наряду с OGG и MTH1) является частью системы **экстракционной репарации** или **базисной репарации** (*base excision repair - BER*). В результате окислительного повреждения ДНК вызванного реактивными формами кислорода (которые образуются в процессе аэробного метаболизма) или повреждением воздействием химических соединений или радиации, образуется окисленная форма гуанина - **8-оксо-2'-дезоксигуанидин (8-oxo-dG)**. 8-оксо-С-дези ошибочно распознается в паре с аденином, вместо цитозина, аккоммуляция которых может привести к развитию злокачественной трансформации клеток. При репарации ДНК энзим МУН-глюкозилтрансфераза распознает и удаляет 8-оксо-С-дези из цепи ДНК и поврежденная часть ДНК репарруется соответствующими энзимами. Описанная репарация ДНК называется **экстракционной репарацией** или **базисной репарацией**.



Процентное соотношение самых частых злокачественных опухолей, характерных для синдрома Lynch: РТК - рак толстого кишечника, РТМ - рак тела матки, РЖ - рак желудка, РЯ - рак яичника.

железы, опухоли головного мозга, лейкомии и опухоли надпочечника. Риск развития рака желудка у соответствующих лиц составляет примерно 3–5% в течение жизни. Средний возраст соответствующих больных при обнаружении рака желудка составляет 43 года

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается при наследственных мутациях (тип наследования аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3). Ген *ATM* кодирует белок ATM, который участвует в делении клеток и координирует репарацию ДНК. 1% населения в западных странах являются носителями мутированного гена *ATM*. При мутации в обоих аллелях развивается атаксия телеангиэктазия, которая характеризуется нарушением координации и походки, телеангиэктазией и иммунным дефицитом (см. главы 3, 21). Лица с наследственными мутациями в указанном гене имеют в 40–100 раз выше риск развития злокачественных опухолей (особенно лимфоидных) по отношению к общему населению. Не только при наследственных гомозиготных (при болезни), но даже при гетерозиготных мутациях в данном гене (при носительстве) наряду с определенными опухолями повышается риск и для рака желудка



КТ картина рака пилорического отдела желудка, осложнившаяся пилоростенозом у 20-летней больной атаксией телеангиэктазией. Больная была прикована к инвалидной коляске в возрасте 8 лет. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Orobart I A. et al. *World J Surg Oncol*, 2009, 7: 29

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака желудка

- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- рак желудка в семейном анамнезе
- состояние после резекции желудка
- дуоденогастральный рефлюкс в анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- лечение ингибиторами протонной помпы в анамнезе
- лечение тамоксифеном в анамнезе
- группа крови А
- пересадка солидного органа в анамнезе
- заражение вирусом HIV в анамнезе
- ограничение физической активности
- избыточная масса тела
- низкое социально-экономическое положение
- проживание в высокогорьях

Риск рака желудка выше у лиц (особенно у мужчин), которые имеют рак пищевода, гортани или головы и шеи в анамнезе. Риск данного рака выше у женщин, которые имеют рак молочной железы в анамнезе. Риск рака желудка выше у лиц с раком яичка, шейки матки или щитовидной железы в анамнезе, что связывается с проведенной радиотерапией. По данным, риск рака желудка в 2.5 раза выше у лиц с раком толстого кишечника в анамнезе, что объясняется общими наследственными расстройствами, в онкологический спектр которых входят обе упомянутые карциномы



Преинтестинальное язвенное утолщение слизистой оболочки желудка с подтвержденной интестинальной метастазией у 8-летней девочки с дуоденогастральным рефлюксом и отрицательным H⁺ от статусом. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Camacho-Gomez S.M. et al. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018. Article ID 5930413

Рак желудка в анамнезе у первостепенных родственников ассоциируется с более высоким риском (в 2-3 раза) рака желудка. Следует отметить, что примерно 10% случаев рака желудка имеет семейную кластеризацию, в то время как лишь 1-3% случаев рака желудка является последствием наследственных мутаций.

Риск рака желудка выше у лиц, *подвергшихся резекции желудка* 20-30 лет назад по поводу язвенной болезни. Это объясняется тем, что гипоплаидное состояние после резекции желудка повышает чувствительность к инфекции *H. pylori*, которая является потенциальным фактором, ассоциированным раком желудка.

Длительный дуоденогастральный рефлюкс самостоятельно приводит к развитию интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка (независимо от *H. pylori*-статуса), тем самым может повышать риск развития рака желудка.

Рак желудка примерно на 25% выше у мужчин, на 90% выше у женщин с *сахарным диабетом* по отношению к недиабетикам.

Риск рака желудка, в среднем, в 2,5-4,3 раза выше у лиц, длительный период *принимавших ингибиторы протонной помпы*. Риск развития рака желудка ассоциируется с продолжительностью лечения данными препаратами. Данный риск не повышается после лечения блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. По данным, это не связано с возможной инфекцией *H. pylori*, так как риск остается выше и у лиц после получения эрадикационной терапии. Не исключается, что это могло быть связано и с тем, что прием ингибиторов протонной помпы ассоциируется с развитием полипов фундальных желез, которые иногда могут перерождаться в рак.

По данным, у женщин, *принимавших тамоксифен*, риск рака желудка по неясному механизму выше (в 1,5 раза) по отношению к лицам, не принимавшим данный препарат.

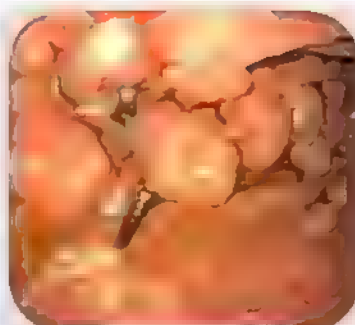
У лиц с *группой крови А* риск рака желудка на 20% выше по сравнению с лицами с группой крови О. Не исключается, что это может быть связано с различной чувствительностью людей с разной группой крови к инфекции *H. pylori*.

По данным, риск развития рака желудка в 2 раза выше у лиц, перенесших *пересадку органа*.

Риск развития рака желудка в 2 раза выше у лиц, *зараженных HIV*, по отношению к общему населению.

Ограничение физической активности ассоциируется с более высоким риском развития рака желудка (см. ниже).

Избыточная масса тела и ожирение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака кардиальной части желудка. Риск кардиального отдела желудка примерно на 20% выше у людей с индексом массы тела 25-29 кг/м², на 60-80% выше с индексом массы тела >30 кг/м² по отноше-



Множественный полип фундальных желез желудка (подтверждено патогистологически) у 49-летней женщины, принимавшей блокаторы протонной помпы по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни продолжительностью 20 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Brockmeyer J.R. et al Case Rep Gastrointest Med, 2015, Article ID 576263



Исчезание полипов фундальных желез желудка у предыдущей больной спустя 9 месяцев после отмены блокаторов протонной помпы благодаря проведенной магнитной augmentации сфинктера. Патогистологическое исследование биоптатов, полученных из единичных маленьких полипов, обнаружилось гиперпластический полип

нию к людям с нормальной массой тела. Высокий ИМТ не ассоциируется с повышением риска некардиального рака желудка

*Низкое социально-экономическое положение, антисанитарные жилищные условия и теснота в доме способствуют заражению *H. pylori*, что повышает риск развития рака желудка*

*Проживание в высокогорьях может ассоциироваться с более высоким риском развития рака желудка. Это объясняется тем, что заражение кишечными паразитами, особенно гельминтами, которые посредством иммунной модуляции против *H. pylori* могут повлиять на риск упомянутого рака, реже наблюдается в высокогорной местности (см. ниже)*

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака желудка

- соблюдение вегетарианской диеты*
- высокая физическая активность*
- гормонозаместительная терапия в анамнезе*
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе*
- прием статинов в анамнезе*
- высокий рост*
- проживание в плоскогорьях*

Соблюдение вегетарианской диеты ассоциируется со снижением риска развития рака желудка по сравнению с общим населением. Это связано с тем, что большое количество свежих фруктов и овощей в пищевом рационе снижает риск данного рака.

По данным, риск рака желудка на 13-28% ниже у физически активных людей по отношению к людям с ограниченной физической активностью

Риск рака желудка на 22-23% ниже у женщин, получивших гормонозаместительную терапию

Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (особенно аспирина) ассоциируется с пониженным риском рака желудка. Прием аспирина по 100 мг 4-5 раз в неделю в течение 12 лет способен снизить риск рака желудка (особенно некардиального рака) примерно на 30%

По данным, прием статинов, которые являются ингибитором ГМГ-КоА редуктазы (3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А редуктазы), способен снизить риск рака желудка примерно на 15%

По данным, риск смерти от рака желудка у мужчин на 5% ниже на каждые 6.5 см прироста в росте

Люди, проживающие на плоскогорьях и во влажных тропических регионах, часто заражаются кишечными пара-

Липополисахариды являются основным компонентом наружной мембраны Gram-отрицательных бактерий и состоят из липидного А-стержня и полисахарида О-антигена. О-полисахарид патогенного *H. pylori* содержит антигены Lewis. Олигосахаридная цепь антигенов Lewis очень похожа на олигосахаридную цепь ABO групп крови. Поэтому не исключается, что иммунная толерантность в отношении определенных антигенов групп крови может способствовать тому, что *H. pylori* может уклоняться от иммунологического распознавания благодаря сходству его антигена с собственными антигенами организма. Кроме того, антигены групп крови также являются рецепторами для токсинов и микроорганизмов, что может облегчить колонизацию микроорганизмов в зависимости от группы крови. Эти механизмы гипотетически могут обосновать повышенный риск рака желудка у лиц с группой крови A.



Пищевые продукты, регулярное потребление которых способно снизить риск развития рака желудка.



Пищевые продукты, ограничение которых в диете может снизить риск рака желудка.

зитами, в частности гельминтами, которые модулируют иммунную реакцию против *H. pylori*, что может снижать риск развития рака желудка

Пути снижения риска развития рака желудка

75% случаев рака желудка можно предотвратить соответствующими профилактическими мерами, связанными с образом жизни

- бросить курить курящим и не начинать некурящим, так как примерно 22% случаев рака желудка связывается с курением,
- ограничить употребление соли и соленых продуктов, что может снизить риск рака желудка примерно на 24%.
- по мере возможности продукты обработанного мяса (колбасы, сосиски, ветчину, бекон) употреблять мало, так как упомянутые продукты содержат нитриты (или нитраты, которые могут превратиться в нитриты), которые в кислой среде желудочного сока образуют нитро-соединения – сильные карциногены для желудка,
- регулярно употреблять фрукты и овощи, содержащие нитраты в пределах нормы (не выше нормы), особенно лицам с гипохлоргидным состоянием, с резекцией желудка в анамнезе и с неизвестным *H. pylori*-статусом. Овощи, в которых содержание нитратов не известно, рекомендуется полеркать в воде (если позволяет, лучше в виде маленьких кусков) за 20-30 минут перед потреблением;
- не принимать больше 40 г алкоголя в день,
- рекомендуется ежедневное употребление чеснока и лука, что может снизить риск развития рака желудка путем ограничения роста микроорганизмов в желудке.
- регулярное тестирование на предмет *H. pylori* и эрадикация данной бактерии соответствующими антибиотиками и препаратами висмута в случае положительного результата,
- у лиц с подтвержденными наследственными мутациями в гене *CDH1* профилактическая гастрэктомия является надежным вариантом профилактики рака желудка.



По данным, 5 порций фрукт и овощей в день обеспечивает организм достаточным количеством антиоксидантов, что может снизить риск рака желудка

ГЛАВА

13

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Рак печени представляет собой шестую самую распространенную злокачественную опухоль в 2020 г по всему миру (исключая рак кожи), составляя 4.7% всех злокачественных новообразований (исключая рак кожи). В 2020 г зарегистрировано 905 677 (в 2012 г. – около 782,500) новых случаев рака печени по всему миру (60 934 – в ЕС).

Гепатоцеллюлярный рак примерно в 4-9 раз чаще наблюдается у мужчин в сравнении с женщинами. Каждый 105-й мужчина и каждая 195-я женщина имеют риск развития рака печени в течение своей жизни. Примерно 75% гепатоцеллюлярного рака наблюдается у мужчин. В США и Европе средний возраст больных гепатоцеллюлярным раком составляет в среднем 65 лет и редко наблюдается в возрасте ниже 40 лет. В Африке и Азии гепатоцеллюлярный рак в основном наблюдается в четвертом и пятом десятилетиях, соответственно.

По отношению к светлокожим людям рак печени чаще наблюдается у азиатов и чернокожих людей. Самая высокая заболеваемость раком печени по всему миру наблюдается в Северной и Западной Африке, в Восточной и Юго-Восточной Азии.

В 2020 г зарегистрировано 830 180 (в 2012 г. – около 745 500) случаев смерти от рака печени по всему миру (53 869 – в ЕС), что составило 8.3% всех случаев смерти от злокачественных новообразований (2-е место после рака легкого).

Факторы риска для развития гепатоцеллюлярного рака

*заражение вирусами гепатита В и С
регулярный прием алкоголя*

80-90% рака печени состоит из гепатоцеллюлярной карциномы – рака, берущего свое начало от гепатоцитов.

Заболеваемость гепатоцеллюлярным раком широко варьируется в разных регионах мира. Данный показатель достигает 40 случаев и более на 100 000 населения в год в Мозамбике (максимальный показатель по всему миру), 6-7 случаев – в Великобритании.

По сравнению с 1990-ми гг. в последние годы заболеваемость гепатоцеллюлярным раком в Великобритании повысилась в 2.5 раза у мужчин, в 2.3 раза – у женщин.

Половина случаев рака печени и случаев смерти от рака печени регистрируется только в Китае. Более 80% случаев гепатоцеллюлярного рака обнаруживается в Восточной Азии и Тропической Африке (в Африке к югу от Сахары). Самая низкая заболеваемость раком печени наблюдается в Юго-Центральной Азии, Северной, Центральной и Восточной Европе.

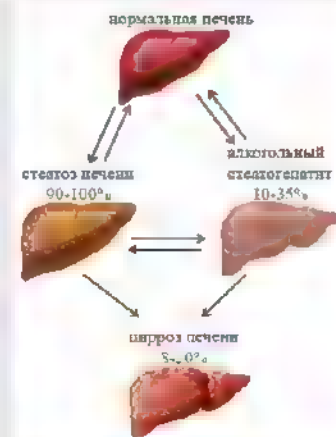
- *подвержение воздействию афлатоксина*
- *курение*
- *жевание бетеля*
- *избыточная масса тела*
- *прием контрацептивных препаратов*
- *использование анаболических стероидов*
- *заражение инфекцией HIV*
- *подвержение воздействию инсектицида ДДТ*
- *подвержение воздействию трихлорэтилена*
- *подвержение воздействию тетрахлорэтилена (перхлорэтилена)*
- *подвержение воздействию винилхлорида*
- *подвержение воздействию мышьяка*
- *подвержение воздействию полихлорированных бифенилов (бифенилов)*
- *подвержение воздействию ионизирующей радиации*

Заражение вирусами гепатита В и С классифицируется МАИЗО как одна из причин гепатоцеллюлярной карциномы и как возможная причина холангиоцеллюлярного рака (холангиокарциномы). Примерно 90% рака печени в малоразвитых странах и 40% в развитых странах связывается с вирусами гепатита В и С. Примерно 2 миллиарда населения мира заражены вирусом гепатита В, 170 млн населения – вирусом гепатита С. У 10% людей, зараженных вирусом гепатита В, и 80% зараженных вирусом гепатита С, развивается хроническая инфекция. Риск развития гепатоцеллюлярного рака примерно в 20 раз выше у людей, зараженных вирусами гепатита В и/или С. У 80-90% больных гепатоцеллюлярный рак, ассоциированный с вирусами гепатита В и/или С, сопровождается циррозом печени. Необходимо отметить, что вирусный гепатит В может развивать гепатоцеллюлярную карциному и без развития цирроза.

Прием более 45 г алкоголя в день классифицируется МАИЗО, МФИЗО, АИИЗО как одна из причин рака печени. Примерно одна треть случаев рака печени в странах с высоким уровнем доходов связывается с приемом алкоголя. Риск рака печени повышается в 2-2,2 раза у людей, принимающих 50 г и более алкоголя в день. Прием алкоголя в умеренном количестве не повышает риск развития упомянутого рака. Злоупотребление алкоголем вызывает цирроз печени, который в дальнейшем приводит к развитию гепатоцеллюлярного рака, но может и вызывать указанную карциному без сопутствующего цирроза печени.

Подвержение воздействию афлатоксина классифицируется МАИЗО, МФИЗО, АИИЗО как одна из причин гепатоцеллюлярного рака. Люди подвергаются воздействию афлатоксина в основном в тех регионах, где широко распространена инфекция вирусного гепатита В, которая, в свою очередь, является причиной данного рака. Люди интенсивно (неконтролируемо) подвергаются воздействию

В развитии цирроза печени и, следовательно, гепатоцеллюлярного рака в Азии и Тропической Африке доминирует хронический В-вирусный гепатит, в Европе, Японии и Египте – хронический С-вирусный гепатит.



Этапы повреждения печени алкоголем.

афлатоксина в основном в Тропической Африке (в Африке к югу от Сахары), Юго-Восточной Азии и Китае. Афлатоксин является продуктом жизнедеятельности грибов рода *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*, которые растут в зернах, хранящихся в жарком и влажном климате. Из всех биологически производимых ядов (обнаруженных на сегодняшний день) афлатоксины являются самыми сильными гепатоканцерогенами. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 30 раз выше у лиц, зараженных вирусным гепатитом В и подвергавшихся воздействию афлатоксина, по отношению к людям, не зараженным данной инфекцией, но подвергавшимся воздействию афлатоксина. Считается, что причиной примерно 5-28% случаев гепатоцеллюлярного рака по всему миру является подвергание воздействию афлатоксина.

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака печени. Примерно 23% (27% у мужчин, 15% у женщин) случаев рака печени в Великобритании связывается с курением. Риск гепатоцеллюлярного рака на 50-60% выше у курящих лиц по отношению к некурящим людям. Риск гепатоцеллюлярного рака примерно в 10 раз выше у лиц, которые курят и принимают алкоголь регулярно и в больших количествах.

Жевание бетеля без табака классифицируется МАИЗО как возможная причина гепатоцеллюлярного рака (см. глава 5). По данным соответствующих исследований, жевание «бетелевых жвачек» повышает риск развития гепатоцеллюлярного рака у людей без инфекции вирусного гепатита В и С. Жевание бетеля и инфекция вирусного гепатита В и С действуют синергетично в развитии данного рака.

Избыточная масса тела и ожирение классифицируется МАИЗО, МФИЗО, АИИЗО как одна из причин гепатоцеллюлярного рака. Риск рака печени на 18% выше у людей с избыточной массой тела ($ИМТ = 25-29,9 \text{ кг/м}^2$), на 83% выше у лиц с ожирением ($ИМТ >30 \text{ кг/м}^2$).

Прием эстроген-прогестеронсодержащих оральных контрацептивных препаратов классифицируется МАИЗО как одна из причин гепатоцеллюлярного рака. Однако есть мнения, основанные на результатах исследований, о том, что риск гепатоцеллюлярного рака не ассоциируется с приемом оральных контрацептивных препаратов.

Использование анаболических стероидов длительный период классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака печени. Данный препарат в основном используется лицами, занимающимися бодибилдингом, для повышения массы мышц в короткое время. При применении анаболических стероидов длительный период может развиваться холестаз, пелёоз печени и опухоли печени, включая гепатоцеллюлярный рак.

Заражение инфекцией HIV классифицируется МАИЗО как одна из причин рака печени. Риск рака печени в 5-7 раз

Эпидемиологические и генетические исследования выявили, что специфическая мутация в кодоне 249 в гене *TP53*, которая характеризуется трансверсией G-C в T-A в третьем основании, данная мутация в кодонном счете приводит к замене аргинина серином (p53), строго специфична для регионов, где заражение пищевых продуктов афлатоксином В1 высокое. В Мозамбике, где заражение пищевых продуктов афлатоксином В1 очень высокое, половину случаев мутация в гене *TP53* составляет мутация в кодоне 249. В противоположность этому в Транске (граничит с Мозамбиком), где заражение пищевых продуктов афлатоксином В1 значительно ниже и распространенность HBV-инфекции высокая, как в Мозамбике всего 10% мутаций в гене *TP53* составляет мутация в кодоне 249.



По всему миру 9% женщин репродуктивного периода используют орально контрацептивные препараты. Данная цифра достигает 18% в развитых странах.

выше у лиц, зараженных инфекцией HIV (или больных СПИДом). Высокий риск развития гепатоцеллюлярного рака у больных, зараженных инфекцией HIV, объясняется иммуносупрессией, прямым воздействием данного вируса на паренхиму печени и гепатотоксичностью антиретровирусных препаратов, применяемых при данной инфекции. Последнее предположение обосновывается тем, что, в отличие от других злокачественных опухолей, применение ретровирусных препаратов не снизило риск развития гепатоцеллюлярного рака у больных, зараженных инфекцией HIV.

Подвержение воздействию ДДТ *дихлордифенилтрихлорметилметана (1,1 1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane)* классифицируется МАИЗО как возможная причина рака печени. ДДТ является инсектицидом против комаров, тараканов и вредителей хлопка, арахиса, соевых бобов и др. Известен в быту под названием «луфт». Применение ДДТ запрещено в некоторых странах из-за того, что данное вещество и его метаболиты способны накапливаться в организме животных и человека. ДДТ в виде спрея строго запрещено в 26 странах, включая США, Канаду, но пока еще широко используется в Индии, Мексике, Венесуэле, Боливии, на Филиппинах и т.д. (см. глава 21). По данным соответствующих исследований, риск развития рака печени в 4 раза выше у людей с высоким уровнем данного соединения в плазме крови по отношению к людям с низким уровнем. Подобная корреляция выявлена между концентрацией ДДТ в жировой клетчатке и риском развития гепатоцеллюлярного рака, согласно данным одного экологического исследования.

Подвержение воздействию трихлорэтилена классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин гепатоцеллюлярного рака. Трихлорэтилен раньше классифицировался МАИЗО в группе возможных канцерогенов, но в 2012 г. комиссия пересмотрела данный вопрос и перевела данный агент в группу подтвержденных канцерогенов на основании неоспоримых фактов по отношению развития рака почки (см.: глава 29). Есть данные о том, что подвержение воздействию трихлорэтилена в связи с особенностью соответствующей профессии повышает риск рака печени примерно в 2 раза.

Подвержение воздействию тетрахлорэтилена (*перхлорэтилена*) классифицируется МАИЗО как вероятная причина гепатоцеллюлярного рака. Воздействию данных факторов подвергаются в основном рабочие на предприятиях химической чистки. МАИЗО классифицирует работу на предприятиях химической чистки в 2А группе канцерогенных агентов (в группе вероятных канцерогенов). Экспериментальные и эпидемиологические исследования подтверждают корреляцию между подвержением перхлорэтилена и риском развития рака печени.

Сочетание инфекций HIV и HCV приводит к развитию цирроза печени за более короткое время, и у соответствующих больных гепатоцеллюлярный рак характеризуется более агрессивным клиническим течением.

Несмотря на то, что в США применение ДДТ запрещено в 1972, продукты расщепления ДДТ обнаруживаются в 60% образцов пищевых кремов, в 42% халусты, в 28% моркови и в меньших показателях – в других пищевых продуктах. По данным анализа, проведенных Центрами по Контролю и Предотвращению Заболеваний, США (CDC *Centers for Disease Control and Prevention*) в первом десятилетии нынешнего столетия, у 99% людей в крови обнаруживаются продукты расщепления ДДТ. Таким образом, люди подвергаются воздействию данного вещества в составе пищевых продуктов, мяса, рыбы, молочных продуктов, фруктов и овощей. ДДТ и его метаболит ДДД (*дихлордифенилдихлорэтилен dichlorodiphenyldichloroethene DDD*) также обнаруживаются в материнском молоке, что подвергает воздействию младенцев.

Трихлорэтилен является летучим, хлорированным органическим растворителем, который был применен в промышленности около 100 лет. Трихлорэтилен был применен также как анестетик в середине XX века, и его применение в анестезиологии было запрещено в 1970 г. во многих развитых странах. После Второй мировой войны он был использован в основном как обезжириватель и очиститель металлических деталей. Из-за широкого использования в разных отраслях следы трихлорэтилена обнаруживаются в питьевой воде и пище в некоторых регионах. В настоящее время трихлорэтилен находится среди самых распространенных ксенобиотиков в грунтовой воде.

Винилхлорид не является натуральным химическим веществом и применяется почти исключительно в промышленности пластических масс. Очень малое количество винилхлорида может обнаруживаться в некоторых продуктах. Интересно, что данное вещество в очень высокой концентрации обнаруживается в грампластинках. Винилхлорид не обнаруживается в пищевых, косметологических и фармацевтических продуктах. В 2005 г. 35 млн тонн винилхлорида произведено по всему миру. Примерно 40 000 рабочих в Европе и 80 000 в США подвергались воздействию винилхлорида до 1997 г.

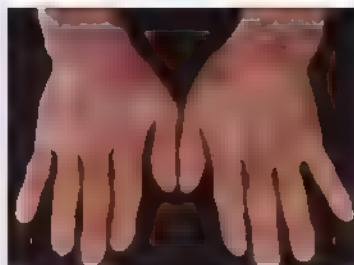
Подвержение воздействию винилхлорида, как фактор, связанный с профессией, классифицируется МАИЗО как одна из причин гепатоцеллюлярной карциномы. Данная ассоциация подтверждается результатами определенных исследований, проведенных в разных странах. Винилхлорид используется в синтезе поливинилхлорида. Следует отметить, что, в отличие от мономера винилхлорида, поливинилхлорид не представляет опасности для здоровья организма.

Подвержение воздействию мышьяка классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака печени. МАИЗО классифицирует мышьяк в первой группе канцерогенных агентов. Воздействию данного фактора люди подвергаются в основном в связи с особенностью профессии. К таким областям работы относятся добыча полезных ископаемых, рафинирование мышьяка, производство лестниц, стекольные заводы, изготовление полупроводников, выплавка меди и т.д. Следует отметить, что эпидемиологические исследования также выявили корреляцию между концентрацией мышьяка в питьевой воде и заболеваемостью гепатоцеллюлярным раком.

Подвержение воздействию полихлорированных бифенилов (дифенилов) классифицируется МАИЗО как возможная причина гепатоцеллюлярного рака. Полихлорированные бифенилы широко производились с целью коммерции в 1929-1977 гг. и использовались как электроизоляционное вещество и смазочная жидкость. Данное вещество также было использовано в продукции огнезащитных средств, клеевых веществах и др. После того, как во многих странах данное соединение было воспрещено, производство резко снизилось. Несмотря на это, полихлорированные бифенилы в настоящее время все еще используются и люди подвергаются воздействию данного соединения в связи с особенностью профессии. Результаты исследований подтверждают, что печень как орган является «мишенью» для упомянутых соединений. В течение 24 лет контрольного периода после инцидента Ючэн в Тайване, когда растительное масло было загрязнено высоким количеством полихлорированных бифенилов, заболеваемость хроническими заболеваниями и циррозом печени резко повысилась. Результаты соответствующих эпидемиологических исследований подтверждают корреляцию между подвержением воздействию полихлорированных бифенилов и гепатоцеллюлярного рака.

Подвержение воздействию плутония²³⁹ и тория²³² классифицируется МАИЗО как одна из причин рака печени. По данным исследований, у рабочих в индустрии плутония риск развития гепатоцеллюлярного рака повышается в 3-17 раз в зависимости от нагрузок ионизирующей радиации.

Подвержение воздействию рентгеновского и гамма-излучения классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака печени. Примерно 1% случаев рака печени в Великобритании связывается с радиацией, связанной с диагностикой.



Мышьяковый кератоз тыльной поверхности обеих рук. Доступно по лицензии СС BY 4.0. Zheng Y et al. *Toxicol Comptunic*, 2017, 1 (1) 1-4.

Люди подвергаются воздействию полихлорированных бифенилов в основном в составе пищи и воды. Полихлорированные бифенилы — очень устойчивые молекулы, длительное время остаются в природе, долго передаются пищевой цепью и хорошо аккумулируются (имеют сильное свойство биоаккумуляции) в тканях (особенно в высокой концентрации в жировой ткани) организмов. Биоаккумуляция в основном происходит у водных животных, особенно у питающихся донными осадками, в которых наибольшая концентрация данных веществ. Поэтому рыбы и ракообразные (креветки, устрицы, моллюски) определенных водоемов имеют особенно высокое количество упомянутых веществ. Вода из поверхностных водоемов и колодезная вода могут иметь высокую концентрацию полихлорированных бифенилов. К счастью, фильтры с активированным углем хорошо очищают данные молекулы из состава воды.

Результаты исследования, проведенного на 17740 рабочих, работавших в ядерном объекте «Маяк» в 1948-1972 гг. и опубликованного в 2008 г., демонстрируют 681 (3,8%) случай смерти от рака легкого, 75 (0,42%) — от рака печени и 30 (1,7%) — от саркомы костей к концу 2003 г. 30% данных 786 случаев смерти приписывается воздействию плутония.

Заболевания и патологии, способствующие развитию гепатоцеллюлярного рака

- цирроз печени
- неалкогольное ожирение печени
- гепатоцеллюлярная аденома

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 8-55 раз выше у больных циррозом печени. Уровень риска зависит от типа и продолжительности цирроза печени и пола больного. Наибольший риск свойствен лицам циррозом печени, ассоциированным с HBV/HCV, наименьший – больным первичным билиарным циррозом. У 20% мужчин с циррозом печени продолжительностью больше 20 лет и у 5% женщин обнаруживается гепатоцеллюлярный рак. От первой атаки фактора, вызывающего цирроз печени, до развития цирроза обычно проходит 20-30 лет. В регионах с высокой заболеваемостью вирусным гепатитом В примерно 80% случаев цирроза печени являются HBsAg-положительными, в западных странах – в 15-20% случаев. Следует отметить, что в 25% случаев причину цирроза установить не представляется возможным.

Риск развития рака печени в 4 раза выше у лиц, получивших стационарное лечение по поводу неалкогольного ожирения печени (неалкогольного жирового гепатоза) по сравнению с общим населением.

Гепатоцеллюлярная аденома (аденома печени) представляет собой редкую доброкачественную опухоль, которая преимущественно, но не исключительно, обнаруживается у молодых женщин, принимающих оральные контрацептивные препараты. Аденома печени ассоциируется также с гликогеновой болезнью I и III типов. Гепатоцеллюлярная аденома, образующаяся в результате пролиферации гепатоцитов с высоким содержанием гликогена и жира, не имеет нормальной архитектуры печени. Аденома печени представляется в виде одиночного узла и может достигать 30 см в диаметре, но может наблюдаться и множественно у больных гликогеновой болезнью I и III типов. Трансформация гепатоцеллюлярной аденомы в гепатоцеллюлярную карциному наблюдается в 4-5% случаев, риск особенно высок у больных гликогеновой болезнью I и III типов. Важно отметить, что аденома печени может демонстрировать признаки регрессии после прекращения приема оральных контрацептивных препаратов.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием гепатоцеллюлярного рака

- наследственный гематоматоз
- наследственная недостаточность альфа 1-антитрипсина



Схематическое изображение, иллюстрирующее развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака.

Гепатоцеллюлярная аденома представляет собой гетерогенную группу доброкачественных новообразований, развивающихся из гепатоцеллюлярных клеток, и на основании генотипических и фенотипических характеристик может делиться в 4 подгруппы: 1) ядерный фактор гепатоцитов (HNF) - активированная, 2) β-катенин-активированная, 3) ассоциированная с активацией IL6/STAT3 сигнального пути (воспалительная), 4) неклассифицированная. Каждая из четырех подгрупп характеризуется соматическими мутациями в разных генах. С другой стороны, каждая подгруппа характеризуется разной степенью риска малигнизации. Есть данные о том, что β-катенин-активированная гепатоцеллюлярная аденома ассоциируется с наиболее высоким риском трансформации в гепатоцеллюлярную карциному.

- наследственная тирозинемия
- гликогеновая болезнь
- анемия Гипсон

Наследственный гемохроматоз (тип наследования – аутосомно-рецессивный) представляет собой расстройство, развивающееся благодаря наследственным мутациям в генах *HFE1* (6p22.2), *HFE2* (1q21.1), *HFE3* *TFR2* (7q22.1), *HFE4* *SLC40A1* (2q32.2) и *HFE5* *FTH1* (11q12.3) и характеризующееся поступлением в организм свыше нормы железа и его депонированием в различных органах (в печени, щитовидной железе, сердце, поджелудочной железе, гипоталамусе, половых железах и т.д.). Указанные гены кодируют, соответственно, HFE-протеин (мембранный белок, который в основном находится на поверхности клеток кишечника и печени), гемоувелин, рецептор трансферрина-2, ферропортина, тяжелую субъединицу ферритина. Чаще всего поражается печень, потому что кровь портальной циркуляции, которая содержит абсорбируемое в тонком кишечнике выше нормы железо, в первую очередь поступает в печень. Поступившее железо депонируется потому, что у человека отсутствует физиологический механизм для экскреции лишнего железа. Избыточное железо в тканях вызывает продукцию свободных радикалов, которые поражают соответствующие органы. Каждый девятый человек является носителем мутации одного из упомянутых генов. Заболеваемость данной болезнью составляет 1 случай на 300 людей в некоторых регионах мира (в основном в Северной Европе). В норме в тонком кишечнике в день абсорбируется 1-2 мг железа, а при гемохроматозе 4-5 мг, иногда даже 15-40 мг. В большинстве случаев течение болезни асимптоматическое. Признаки заболевания у мужчин проявляются в среднем возрасте, у женщин – в постменопаузальном периоде. Болезнь лечится не трудно, но у лиц, не получивших адекватное лечение, данная болезнь может привести к развитию цирроза печени. Риск развития рака печени в 11 раз выше у лиц с гемохроматозом.

Наследственная недостаточность альфа-1-антитрипсина представляет собой наследственно-генетическое расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), связанное с генотипами гена *SERPINA1* (14q32.13) и мутациями в нем, и характеризуется поражением легких и печени. Ген *SERPINA1* (*serine proteinase inhibitor A1*) кодирует белок альфа-1-антитрипсин, который защищает организм от протеолитической активности сильного энзима нейтрофильной эластазы. Последний энзим вырабатывается белыми кровяными клетками при борьбе против инфекций, но он может повредить и нормальные ткани (особенно ткани легкого), если белок альфа-1-антитрипсина не контролирует ситуацию строго. Альфа-1-антитрипсин представляет собой гликопротеин, продуцируемый

Тип наследования для наследственного гемохроматоза 4-го и 5-го типов (вызванных мутациями в генах *HFE4* и *HFE5*, соответственно) – это аутосомно-доминантный, а для остальных типов (вызванных мутациями в генах *HFE1*, *HFE2* и *HFE3*, соответственно) – аутосомно-рецессивный. Наследственный гемохроматоз 4-го типа – очень редкое расстройство (реже по сравнению со 2-м и 3-м типами) и называется *ферропортиновой болезнью*. В литературе описано около 200 случаев ферропортиновой болезни. Наследственный гемохроматоз 5-го типа только обнаружен в одной японской семье.



Рентгенографическая картина вторичного гемосидероза легких у 49-летнего мужчины с наследственным гемохроматозом, демонстрирующая диффузное рентгенологическое изменение обоех легких. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Johalgr W et al. *J Cancer Allied Spec*, 2020; 6 (1): 1-5

Самая распространенная комбинация наследственной недостаточности альфа-1-антитрипсина – это PMS (80%), которая сопровождается PiMZ (13%), PiSS (4.7%), P SZ (1.6%) и PiZZ (0.1%). Болезнь печени сильно ассоциируется с комбинацией PiZZ с гомозиготным Z-мутантным аллелем. Такие гомозиготные лица продуцируют мутантный Z-протеин, который складывается неправильно при биогенезе, и 85% такого белка не выделяется из гепатоцитов и сохраняются в них. Определенная часть застрявших в гепатоцитах аномальных протеинов подвергается протеолиту, другая часть остается в эндоплазматической сети долгое время, в результате чего печень повреждается и в конечном счете развивается фиброз и цирроз печени.

в печени, и является основным циркулирующим ингибитором протеаз. Данный протеин еще является реактантом острой фазы, и его плазменная концентрация повышается в 3-5 раз в ответ на воспаление и повреждение тканей.

Существуют 3 основных генотипа гена *SERPINA1* – M, S и Z варианты. Уровень активности протеина альфа 1-антитрипсин зависит от комбинации указанных генотипов. Самый распространенный аллель гена *SERPINA1* – это MM аллель, который характеризуется достаточным уровнем протеина альфа 1-антитрипсин. Другие аллели сопровождаются пониженным уровнем последнего протеина. При PiSS аллеле наблюдается умеренный уровень протеина альфа 1-антитрипсин, при PiZZ аллеле – очень низкий уровень (дефицит) данного протеина. Примерно 160 млн людей по всему миру имеют одну копию S варианта (PiMS) или одну копию Z варианта (PiMZ), сочетанные с M вариантом. Люди с комбинацией PiMS, как при PiSS аллеле, имеют умеренный уровень протеина альфа 1-антитрипсин, но при комбинации PiMZ происходит дефицит упомянутого протеина.

При наследственных мутациях в гене *SERPINA1* происходит недостаточность протеина альфа 1-антитрипсин или его аномальная форма не может контролировать повреждающее действие нейтрофильной эластазы, которая разрушает альвеолы легких. Аномальная (мутантная) форма нейтрофильной эластазы может накапливаться в печени и повредить данный орган. Вредные факторы окружающей среды – курение, подвергание воздействию химических веществ и пыли негативно влияют на течение данного расстройства. Дефицит протеина альфа 1-антитрипсин наблюдается у каждого 1 из 1500-3500 людей европейского происхождения и редко наблюдается у азиатов.

Признаки данного расстройства и возраст, в котором они появляются, варьируются среди лиц с данной патологией. Обычно первые признаки патологии легких (одышка, рецидивирующая инфекция легких, эмфизема) наблюдаются в возрасте 20-50 лет. Примерно у 10-15% лиц с наследственной недостаточностью альфа 1-антитрипсин развиваются заболевания печени, что приводит к циррозу данного органа. Данное расстройство характеризуется высоким риском развития рака печени. Редко при наследственной недостаточности альфа 1-антитрипсин развивается панникулит (особенно чаще при аллеле PiZZ), что характеризуется уплотнением кожи с болезненными шишками и бляшками. Панникулит может наблюдаться в любом возрасте.

Тирозинемия представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), которое характеризуется разрывом многоступенчатого процесса метаболизма тирозина. Различают тирозинемии трех типов (1-го, 2-го и 3-го типа), которые отличаются характерными генетическими мутациями и симптомами. *Тирозинемия 1-го типа* развивается в результате наследственных



КТ картина бронхэктазии (без признаков эмфиземы) у больного наследственной недостаточностью альфа 1-антитрипсин с аллелем PiZZ. Доступно по лицензии CC BY 2.0: Fregonese L., Stolk J. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 16-24

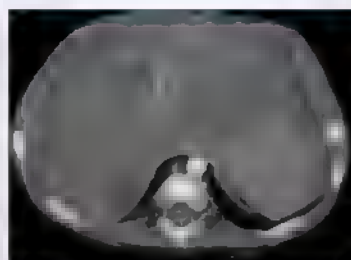
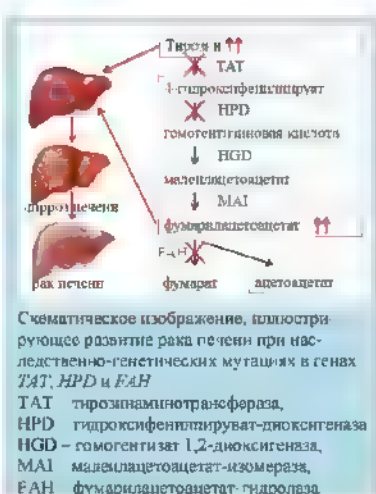


КТ картина эмфиземы и булл легких при наследственной недостаточности альфа 1-антитрипсин с аллелем PiZZ. Доступно по лицензии CC BY 2.0: Fregonese L., Stolk J. *Orphanet J Rare Dis*, 2008; 3: 16-24

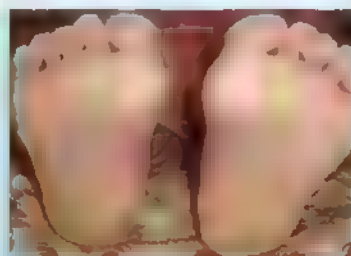
Распространенность тирозинемии составляет 1 100 000 по всему миру. Самая высокая распространенность наблюдается в странах Скандинавии и в провинции Квебек Канады, где данный показатель достигает 5 100 000 населения.

мутаций в гене *FAH* (15q25.1), который обеспечивает инструкцией при синтезе фермента *фумарилацетоацетат гидролазы*. Фумарилацетоацетат гидролаза является последним из 5 ферментов, которые участвуют последовательно в обмене тирозина. Печень и почки богаты данным ферментом, но другие ткани и органы тоже имеют данный фермент в небольшом количестве. *Тирозинемия 2-го типа (синдром Richner-Hanhart)* развивается в результате наследственных мутаций в гене *TAT* (16q22.2), который обеспечивает инструкцией при синтезе фермента *тирозинаминотрансферазы*. Тирозинаминотрансфераза является первым из 5 ферментов, которые участвуют в метаболизме тирозина. *Тирозинемия 3-го типа* развивается благодаря наследственным мутациям в гене *HPD* (12q24.31), который обеспечивает инструкцией при синтезе фермента *4-гидроксифенилпируват диоксигеназы*. 4-гидроксифенилпируват диоксигеназа является вторым из 5 ферментов, которые участвуют в метаболизме тирозина. Печень очень богата данным ферментом, но в ткани почки он существует в малом количестве.

Как известно, тирозин, будучи аминокислотой, используется при синтезе многих протеинов в организме. При тирозинемии высокое количество тирозина и его сопутствующие продукты в тканях и органах могут привести к серьезным проблемам здоровья. Тирозинемия 1-го типа представляет собой самую тяжелую форму тирозинемии и характеризуется симптомами, появляющимися в первые месяцы жизни. Пострадавшие младенцы не растут в ожидаемом темпе и не могут набирать вес благодаря плохой толерантности к пище. Пища, богатая протеином, вызывает диарею и рвоту. Могут наблюдаться признаки желтухи, капустный запах, сильная тенденция к кровотечению. Тирозинемия 1-го типа может привести к печеночной и почечной недостаточности и рахиту. Нередко наблюдаются неврологические расстройства различного характера и гипертрофическая кардиомиопатия. Дети, не получившие лечение, редко живут дольше 10 лет. Если больной преодолевает острую фазу болезни, в дальнейшем у него развивается компенсированный цирроз печени. Лица с данным расстройством имеют большой риск развития рака печени в детстве или в позднем возрасте. Тирозинемия 2-го типа может повредить глазам, коже и влиять на умственное развитие. Признаки болезни появляются в раннем детстве и включают в себя глазные боли, красноту в глазах, разъяренность, гиперчувствительность к свету (фотофобию), утолщенную и болезненную кожу на ладонях и подошвах (*пальмоплантарный гиперкератоз*). Примерно 50% лиц с тирозинемией 2-го типа страдают от умственных нарушений. Тирозинемия 3-го типа – самый редкий тип из всех трех. Характерными признаками данного типа являются умственная отсталость,



КТ картина (артериальная фаза) гепатомегалии с множественными не контрастирующимися узлами у 18-месячного ребенка с тирозинемией 1-го типа. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Shakh S et al *BJR Case Rep*, 2018, 8, 4. 20180001



Гиперкератотические плантарные блишки желтого цвета у 7-летней девочки с тирозинемией 2-го типа. Доступно по лицензии CC BY 4.0. A lam, M E. Alsour R, *Int J Clin Med Image*, 2014, 1: 1-2.

припадки и периодическая потеря равновесия и координации (*периодическая атаксия*)

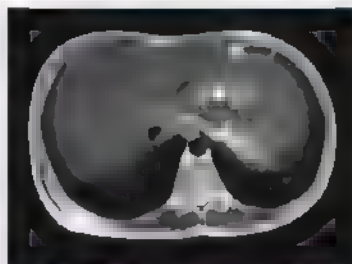
Гликогеновая болезнь представляет собой группу наследственных расстройств, при которых нарушено образование или расщепление гликогена. Существует как минимум 13 разновидностей гликогеновой болезни, которые объединены общими клиническими проявлениями, но отличаются специфическими манифестациями и разной степенью тяжести. За развитие отдельных подтипов гликогеновой болезни ответственны разные наследственные мутации, я, соответственно, нарушаются разные звенья образования или расщепления гликогена. В связи с тем, что большинство типов гликогеновой болезни ведут к хроническому повреждению печени, на фоне которого может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома. С развитием гепатоцеллюлярной карциномы ассоциируются, в частности, гликогеновая болезнь I и III типов.

Гликогеновая болезнь I типа (болезнь von Gierke) представляет собой аутосомно-рецессивное расстройство, характеризующееся нарушением метаболизма углеводов, вызванным наследственной недостаточностью энзима глюкозо-6-фосфатазы (гликогеновая болезнь Ia типа) или глюкозо-6-трансферазы (гликогеновая болезнь Ib типа). Глюкозо-6-фосфатаза кодируется геном *G6PC* (17q21.31), глюкозо-6-трансфераза – геном *SLC37A4* (11q.23.3). Глюкозо-6-трансфераза отвечает за транспортировку глюкозо-6-фосфата в эндоплазматическую сеть, глюкозо-6-фосфатаза за освобождение свободной глюкозы от глюкозо-6-фосфата. Таким образом, гомозиготные мутации в указанных генах являются причиной гликогеновой болезни I типа. Болезнь Gierke является самым распространенным (90%) и более тяжелым типом гликогеновой болезни. Распространенность данной болезни составляет 1 случай на 50 000 живорожденных. Клиническая манифестация включает в себя гепатомегалию, короткий рост, круглое кукольное лицо, тенденцию к кровотечению из-за нарушения агглютинации тромбоцитов. У больных данным расстройством часто развивается аденома печени, реже фокальная нодулярная гиперплазия и гепатоцеллюлярная карцинома. Патогенез развития аденомы печени остается невыясненным. Нередко гепатоцеллюлярная карцинома развивается из предыдущих очагов аденомы. Средний возраст при обнаружении гепатоцеллюлярной карциномы составляет 28 (18–45) лет. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы наиболее высок у долгожителей.

Гликогеновая болезнь III типа (болезнь Cori, болезнь Forbes) представляет собой аутосомно-рецессивное расстройство, характеризующееся нарушением расщепления гликогена, вызванным наследственной недостаточностью энзима амило-1,6-глюкозидазы. Данный фермент катализирует расщепление α -1,6-связи в точках вставления молекулы

Следует отметить, что примерно у 10% новорожденных наблюдается временное повышение уровня тирозина в плазме крови (временная тирозинемия). Такие случаи не генетические и в основном связаны с дефицитом витамина C или недоразвившимся (незрелыми) энзимами печени из-за недоношенности ребенка.

Гликогеновые болезни можно разделить на 4 категории: 1) гликогеновые болезни, которые преимущественно поражают печень и имеют прямое влияние на уровень глюкозы в крови (I, VI и VIII типы), 2) гликогеновые болезни, которые преимущественно поражают мышцы и прямо влияют на мышечную функцию (V и VII типы), 3) гликогеновые болезни, которые поражают печень и мышцы и прямо влияют на уровень глюкозы в крови и на мышечную функцию (III тип), 4) гликогеновые болезни, которые поражают печень, мышцы и другие органы и не имеют прямого влияния на уровень глюкозы в крови и на мышечную функцию (II и IV типы).



МРТ-изображение (Gd-EOB-DTPA) гепатоцеллюлярной аденомы максимальным размером 23 мм у 16-летнего больного болезнью von Gierke. У больного так же хронический гепатит B. В течение 12 месяцев контрольного периода максимальный размер аденомы печени достиг 34 мм. При генетическом анализе у больного была выявлена гомозиготная мутация (с G648T) в гене *G6PC*. У обоих родителей была выявлена гетерозиготная мутация (с G648T) в гене *G6PC*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Wang W et al. *BMC Medical Genetics*, 2019; 20: 85

гликогена. Поэтому он еще называется «девятым» ферментом. Энзим амило-1,6-глюкозидазы кодируется геном *AGL* (1p21.2). Другими словами, гомозиготная мутация в данном гене ведет к дефициту энзима амило-1,6-глюкозидазы и является причиной гликогеновой болезни III типа. Распространенность данной болезни составляет 1 случай на 100 000 живорожденных. Самая высокая распространенность данного расстройства наблюдается среди евреев-сефардов североафриканского происхождения (1/5 000–6 000). Дефицит данного энзима ведет к неполному гликогенолизу и накоплению гликогена с аномальной короткой наружной цепью в печени и мышцах. В 80–85% случаев в процесс вовлекаются печень и мышцы (гликогеновая болезнь IIIa), в 15–20% случаев – только печень (гликогеновая болезнь IIIb). В обоих подтипах наблюдается гепатомегалия, короткий рост и дислипидемия, но миопатия и кардиомиопатия характерны лишь для подтипа IIIa. Нередко у больных развивается цирроз печени, который характеризуется высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. У 4–25% больных болезнью Соп обнаруживается аденома печени.

Анемия Fanconi – это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, ассоциированная с геном *RAD51C* – аутосомно-доминантная), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANC* (по сей день выявлено 18 таких генов) и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазии, гиперпигментацией кожи в виде «пятен от кофе с молоком», задержкой роста, микрофтальмией, мальформацией почек), прогрессивной апластической анемией и высоким риском развития лейкомии и плоскоклеточной карциномы (см. глава 5). Есть данные о том, что, наряду с плоскоклеточной карциномой, при анемии Fanconi повышается и риск развития гепатоцеллюлярного рака, хотя некоторые исследователи эту ассоциацию связывают с применением андрогенов при данном расстройстве.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака

- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- метаболический синдром в анамнезе
- продолжительность образования менее 10 лет
- наличие кистозного фиброза

Риск рака печени значительно выше у лиц с раком желудка и шеи, а также гортани в персональном анамнезе.

Более 190 мутаций было идентифицировано в гене *AGL*, и большинство из них является нонсенс-мутациями, которая характеризуется заменой нуклеотида на любой из дефайн или инсерцией. Протени, который кодируется геном *AGL*, более распространено называется гликоген-дезаминази ферментом и является одним из многочисленных известных энзимов, которые имеют два независимых каталитических участка: амило-1,6-глюкозидазы и 4-альфа-глицанотрансферазы. Таким образом, гликоген-дезаминази фермент имеет три домена: домен глюкозидазы, домен трансферазы и участок связывающий домен. Разные мутации в гене *AGL* ассоциируются потерей функций соответствующего энзима в целом, но мутации в участке связывающем домене характеризуются более тяжелым клиническим течением расстройства. При болезни Соп гликоген может расщепляться только в 14–16 участках разветвления, в результате чего всего 5–10% наружных остатков глюкозы расщепляются энзимом фосфорифазы, а остальная часть гликогена аккумулируется в виде гликогена с аномальной короткой наружной цепью, напоминающей прядельный текстур. В последние времена гликогеновая болезнь III типа делится в 4 подтипы в зависимости от того, какая активность энзима нарушена. При гликогеновой болезни IIIa активности глюкозидазы и трансферазы отсутствуют в печени и в мышцах, IIIb отсутствует обмен активности только в печени, IIIc селективная потеря активности глюкозидазы, IIId селективное отсутствие активности трансферазы.

При анемии Fanconi, не только гепатоцеллюлярный рак печени, но и доброкачественные новообразования печени (гепатоцеллюлярная аденома и фокальная нодулярная гиперплазия печени) наблюдается чаще по сравнению с общим населением.

Риск рака печени на 60-70% выше у больных *сахарным диабетом*. Уровень риска зависит от продолжительности сахарного диабета и является самостоятельным фактором риска. Данное заболевание дополнительно повышает риск рака печени у больных хроническим заболеванием печени, циррозом печени и вирусными гепатитами.

Риск рака печени примерно на 50% выше у людей с *метаболическим синдромом* (повышением резистентности периферических тканей к инсулину, повышением уровня холестерина в плазме крови, повышением артериального давления и увеличением массы висцерального жира).

По данным соответствующих эпидемиологических исследований, *образование продолжительностью менее 10 лет*, ассоциируется с повышением риска гепатоцеллюлярной карциномы примерно на 70%.

По данным исследований последних лет, по мере повышения продолжительности жизни у больных *кистозным фиброзом* повышается и риск развития гепатоцеллюлярного рака. Данный риск объясняется тем, что у 5-6% больных фиброзным кистозом развивается мультилобулярный цирроз печени в течение их жизни.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития гепатоцеллюлярного рака

- прием статинов в анамнезе
- гормонозаместительная терапия в анамнезе
- определенные репродуктивные состояния
- соблюдение определенной диеты

По данным, риск развития рака печени на 30-40% ниже у людей, *принимавших статины*.

Женщины, получившие *гормонозаместительную терапию* имеют на 40% ниже риск развития рака печени по отношению к тем, кто не получал данную терапию.

Позднее менархе ассоциируется с более низким риском рака печени у взрослых женщин. В сравнении с никогда не рожавшими женщинами, женщины, *перенесшие роды два и более раз*, имеют на 13-20% ниже риск рака печени.

Употребление кофе классифицируется МАИЗО как вероятный протективный фактор по отношению рака печени. По данным, регулярное употребление кофе снижает риск рака печени на 45%, употребление зеленого чая – на 22%. *Употребление рыбы* классифицируется МАИЗО, ААИЗО как возможный протективный фактор против рака печени. Регулярное употребление рыбы снижает риск развития рака печени на 18%. *Достаточное количество фруктов и овощей в пищевом рационе* ассоциируется со снижением риска рака печени на 22-28%.



Риск развития гепатоцеллюлярного рака у больных сахарным диабетом. Согласно данным Koh W. P. et al. (20.3).

Метаболический синдром является недавно обнаруженным и сильным фактором самостоятельно ассоциирующимся с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака. По данным SEER (США), отношение шансов для развития гепатоцеллюлярного рака у людей с метаболическим синдромом составляет 2.12 по сравнению с сопоставимой контрольной группой. По результатам исследований случай-контроль, у людей с двумя и более компонентами метаболического синдрома риск развития гепатоцеллюлярного рака повышается в 4 раза.

По данным соответствующих исследований прием статинов значительно снижает риск развития гепатоцеллюлярного рака у больных вирусным гепатитом С. Степень снижения данного риска зависит от продолжительности приема статинов. Так, у больных вирусным гепатитом С, принимавших статины на протяжении >4 лет, риск развития гепатоцеллюлярного рака в течение 10 лет снижается в 6-7 раз в сравнении с соответствующими больными, не принимавшими статины.

Пути снижения риска гепатоцеллюлярного рака

Согласно данным, более половины случаев гепатоцеллюлярного рака можно предотвратить нижеследующими мерами

- следует бросить курение курящим людям и не начинать некурящим, так как до 20% случаев рака печени связывается с курением,
- принять необходимые меры для того, чтобы не заразиться инфекциями вирусного гепатита В и С, так как больше 40% случаев гепатоцеллюлярного рака связывается с упомянутыми инфекциями. Учитывая тот факт, что данные инфекции передаются от человека человеку через инфицированную иглу (у наркоманов) и через случайные незащищенные половые контакты, избавление от наркомании и использование презервативов при случайных половых контактах являются адекватными мерами для профилактики рака печени. Проведение вакцинации против вируса гепатита В способно снизить риск заражения упомянутым вирусом и, следовательно, риск развития рака печени,
- не злоупотребить алкоголем, так как примерно 9% случаев рака печени приписывается приему алкоголя более 45 г в сутки
- избегать ожирения или избавиться от избыточной массы тела соответствующими мерами. Избыточная масса тела вызывает неалкогольное ожирение печени, что способствует развитию рака печени. По данным, 20% случаев гепатоцеллюлярного рака в западных странах связано с избыточной массой тела и ожирением,
- соблюдать диету, богатую фруктами, овощами и рыбой

ГЛАВА

14

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Холангиокарцинома (рак внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков) составляет 3% всех гастроинтестинальных злокачественных опухолей.

Холангиокарцинома редко наблюдается в возрасте моложе 40 лет. Данный рак у мужчин наблюдается в 1,2-1,5 раза чаще по сравнению с женщинами.

Заболеваемость холангиокарциномой высока в странах Латинской Америки, Азии, Центральной и Восточной Европы, низкая – в Великобритании, США, Канаде, Новой Зеландии, Австралии и в странах Средиземного моря. Самая высокая заболеваемость данной опухолью наблюдается в некоторых провинциях Таиланда, где показатель заболеваемости составляет 113 новых случаев на 100 000 мужского населения, 50 – женского населения. Самый низкий показатель заболеваемости регистрируется в Австралии, где заболеваемость данным раком составляет 0,2 и 0,1 новых случая на 100 000 мужского и женского населения, соответственно. По данным статистики программы SEER (США), заболеваемость раком внепеченочных желчных путей в США составляет примерно 0,9 новых случаев на 100 000 населения в год.

Факторы риска для развития холангиокарциномы

- *гельминтозы гепатобилиарной системы*
- *заражение вирусами гепатита В и С*
- *подвержение воздействию торентраста*
- *подвержение воздействию диэтилхлорметана*
- *регулярный прием алкоголя*
- *курение*
- *жевание бетеля*

Холангиокарцинома развивается из эпителиальных клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки – из холангиоцитов.

Внутрипеченочная (периферическая) холангиокарцинома часто называется холангиоаденокарциномой.

Несмотря на то, что рак внутри- и внепеченочных желчных протоков объединяет много общих этиологических факторов, некоторые агенты могут быть канцерогенами только для того или иного рака.

Высокая заболеваемость холангиокарциномой в Таиланде связана с очень высокой распространенностью инфицирования гельминтом *O. viverrini*. В упомянутом регионе 4% всего населения (другими словами, 7 млн. людей) заражены данным гельминтом. В Таиланде распространенность инфицирования *O. viverrini* выше в его северо-восточных регионах и ниже в южных провинциях, благодаря чему заболеваемость холангиокарциномой в 20 раз выше в северо-восточной части. В Таиланде холангиокарцинома лидирует в числе случаев смерти среди всех злокачественных опухолей.

Чрезмерно высокая заболеваемость раком желчного пузыря наблюдается у американских индейцев.

*Гепатобилиарный гельминтоз, вызванный *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*, ассоциируется с высоким риском развития рака желчных путей, в основном в Юго-восточной Азии. Инфекция упомянутыми гельминтами классифицируется МАИЗО в первой группе канцерогенных агентов для человека. Указанные гельминты представляют собой большую проблему, связанную со здоровьем, где и заболеваемость холангиокарциномой самая высокая. Упомянутые гельминты обычно живут во внутрипеченочных желчных путях маленького и среднего калибра. В случаях тяжелой инфекации они сотнями находятся даже в желчном пузыре, внепеченочных желчных путях и в вирсунговом протоке. Описан случай, когда у умершего ребенка в желчных путях и в вирсунговом протоке было обнаружено 5140 и 1348 гельминтов, соответственно. Риск развития рака желчных путей составляет примерно 20% у больных, инфицированных упомянутыми гельминтами.*

Заражение вирусом гепатита В и С классифицируется МАИЗО как вероятная причина внутрипеченочной холангиокарциномы. По данным исследований, указанный фактор повышает риск развития холангиоцеллюлярного рака примерно в 3-4 раза.

Горчак — запрещенное в настоящее время радио-контрастное вещество, которое было широко использовано с 1930 по 1960 гг., является сильным канцерогеном, и подвешивание воздействию данного вещества ассоциируется с очень высоким риском развития рака желчных путей. По данным, подвергание воздействию упомянутого фактора повышает риск развития рака желчных путей примерно в 300 раз.

Регулярный прием большого количества алкоголя (>80 г в день) считается возможным фактором риска для развития холангиокарциномы.

Данные о роли курения в повышении риска холангиокарциномы не согласуются друг с другом. Таким образом, предположения о роли данного фактора в развитии упомянутого рака противоречивы. Есть данные о том, что курение повышает риск развития рака желчного пузыря в 5 раз.

Жевание бетеля без табака классифицируется МАИЗО как возможная причина рака печени (см. глава 5). У лиц, регулярно жующих бетель, риск развития холангиокарциномы повышается примерно в 6 раз. Риск наиболее высок у женщин. Данный риск объясняется подверганием воздействию нитрозаминов при жевании бетеля.

Подвержение воздействию 1,2-дихлорпропана или дихлорметана классифицируется МАИЗО в первой группе (в группе агентов с доказанной канцерогенностью) и в 2А группе канцерогенных агентов (в группе агентов с вероятной канцерогенностью), соответственно. Данные вещества используются для очистки металлов от масла и для очистки красок и считаются возможной причиной холангиоце...



Гельминты *O. viverrini* (А) и *C. sinensis* (Б)

Грубыми вычислениями было установлено, что по всему миру 35 млн людей заражены *O. viverrini*, 14 млн — *C. sinensis*. Наивысшая распространенность инфекации *O. viverrini* наблюдается в странах Юго-Восточной Азии (Таиланде, Камбодже, Лаосе, Вьетнаме), *C. sinensis* — на Корейском полуострове, в Китае, в Российской Федерации на территории бассейна Амур, в северной части Вьетнама.

14% населения Таиланда и около 30% Лаоса (соответственно, 7 млн и 1,7 млн) заражены *O. viverrini*. Наивысшая распространенность инфекации наблюдается в районах Лаоса, находящихся в бассейне реки Меконг, где 32-58% населения заражены данным гельминтом.

2,5-3% населения северо-восточной части Китая (в провинциях Хэйлунцзян и Гирин) и Корея (соответственно, 1,25 млн и 1,3 млн населения) заражены *C. sinensis*. Показатель инфекации достигает 40% среди людей, живущих в бассейне основных рек в Корее. По данным, в некоторых селах Нанайского района (РФ) более 20% жителей заражены данным гельминтом. Этот показатель составляет 26% для северной части Вьетнама.

люлярного рака. Кроме того, они применяются в пищевой и в фармакологической промышленности как растворитель для экстракции, а также для изготовления целлюлозно-триацетатных пленок. После того, как в 1980 г. появились беспокойства о канцерогенном эффекте дихлорметана, его продукция в США пошла на убыль – с 830 млн фунтов до 350 млн фунтов в год в настоящее время. Считается, что дихлорметан может вызывать холангиоцеллюлярный рак, карциному легких и лимфомы по типу Hodgkin.

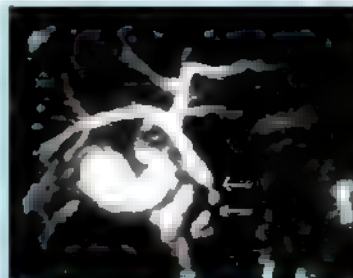
Заболевания и патологии, способствующие развитию холангиокарциномы

- первичный склерозирующий холангит
- неспецифический язвенный колит
- холедохальные кисты
- желчнокаменная болезнь
- обызвествленный желчный пузырь (фарфоровый желчный пузырь)
- аденоматозные полипы желчного пузыря
- цирроз печени

Первичный склерозирующий холангит, который является аутоиммунным заболеванием, повреждающим внутрипеченочные и внепеченочные желчные пути, создает большой риск для развития рака внепеченочных желчных путей. Несмотря на то, что первичный склерозирующий холангит является самым сильным фактором, способствующим развитию рака желчных путей, только 10% случаев данной карциномы связано с упомянутым заболеванием. Сопутствующее хроническое воспаление, билиарный стаз, пролиферация билиарного эпителия при данном заболевании считаются возможными механизмами, приводящими к повышению риска указанного рака. У 6–36% больных склерозирующим холангитом развивается рак внепеченочных желчных путей в течение своей жизни. Рак желчных путей примерно в 10% случаев обнаруживается в течение первого, а в 80% случаев – в течение второго года после диагноза первичного склерозирующего холангита.

Примерно у 0–5% больных неспецифическим язвенным колитом развивается рак внепеченочных желчных путей в течение жизни. Это связано с тем, что примерно у 10% больных неспецифическим язвенным колитом развивается первичный склерозирующий холангит, который, в свою очередь, как указано выше, повышает риск рака внепеченочных желчных путей. Несмотря на элизодические противоречия, большинство данных подтверждает, что без развития первичного склерозирующего холангита неспецифический язвенный колит не повышает риск развития рака желчных путей.

Первыми промежуточными хозяевами для *O. viverrini* и *S. sinensis* являются улитки, вторыми промежуточными хозяевами – рыбы. Люди заражаются данными паразитами при употреблении рыбы. В странах, где широко распространена инфекция упомянутых гельминтов, существуют разные традиции употребления сырой и недоваренной (или недожаренной) рыбы, приготовленной разными способами: местной кухней. Основным хозяином для *O. viverrini* и *S. sinensis* является человек, в печени (в желчных протоках) которого они могут проживать более 10 лет. Домашние животные, питающиеся рыбой – собаки, кошки и т.д. могут быть резервными хозяевами.

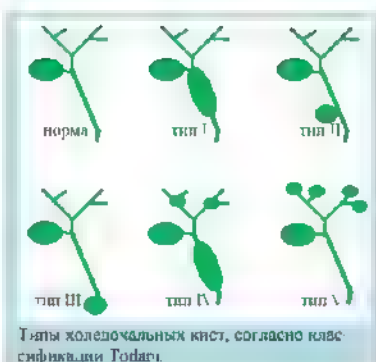


МРТ-холангиограмма при первичном склерозирующем холангите, которая демонстрирует утолщение общего желчного протока с сужением его дистального отдела (—).
Доступно по лицензии CC BY 4.0: Itabara A B S. et al. Case Rep Med, 2013, Article ID 692980

Холедохальные кисты являются редким врожденным заболеванием, которое характеризуется кистозным расширением внепеченочных и/или внутрипеченочных (изолированное внутрипеченочное повреждение наблюдается при V типе – при болезни Caroli) желчных протоков. Предполагается, что причиной холедохальных кист является ненормальное соединение холедоха с виллеусным протоком, при котором упомянутые протоки соединяются вне двенадцатиперстной кишки и формируют общий канал длиной более 10 мм. В результате панкреатобилиарного рефлюкса происходит повышение интрапеченочного давления и воспаление в стенках желчных протоков, что приводит к расширению внепеченочных желчных протоков (болезнь Caroli представляет собой исключение, которая является мальформацией билиарных структур). Явления, которые происходят в состоянии длительного панкреатобилиарного рефлюкса – повреждающее действие панкреатических энзимов, хроническое воспаление и билиарный стаз постепенно повышают риск развития рака желчных протоков. Больные с холедохальными кистами имеют в 10-50 раз выше риск развития рака желчных протоков и примерно в 6-30% (в среднем 20%) случаев данные кисты могут перерождаться в рак в зависимости от продолжительности жизни. Риск развития рака зависит от типа холедохальных кист и от возраста больных. I (солитарная внепеченочная) и IV (внепеченочная-внутрипеченочная) типы холедохальных кист имеют наибольший риск развития рака экстрагепатических желчных протоков. В течение первого десятилетия риск развития рака желчных протоков у больных холедохальной кистой составляет 0,7%, в течение двух десятилетий – 14%. По данным, риск развития данного рака больше у азиатов по отношению к американцам (соответственно, 18% и 6%). Средний возраст больных холедохальными кистами при обнаружении холангиокарциномы составляет 32 года. Удаление холедохальных кист снижает риск развития рака желчных протоков, но риск все еще остается высоким по сравнению с общим населением. В заключении следует отметить, что холедохальные кисты повышают риск развития рака не только экстрагепатических, но и интрагепатических желчных протоков (примерно в 10-37 раз).

Желчнокаменная болезнь может повышать риск развития рака внепеченочных желчных путей. По данным, у 80% больных раком внепеченочных желчных путей существует сопутствующий холедохолитаз или холецистэктомия в анамнезе. Это объясняется тем, что продолжительное раздражение и воспаление желчных путей (как внепеченочных, так и внутрипеченочных) может способствовать развитию рака желчных путей.

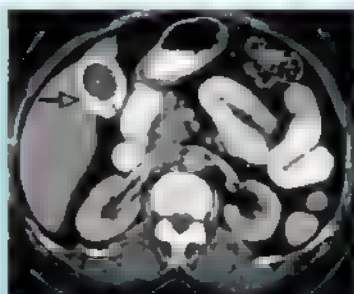
Обызвествленный желчный пузырь (фарфоровый желчный пузырь) создает большой риск для развития рака желчного пузыря. По данным, примерно в 7-61% случаев



Типы холедохальных кист, согласно классификации Todani.



МР холангиопанкреатография при I типе холедохальной кисты у 16-летней больной. Видно мешкообразное расширение общего желчного протока. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Machado N O et al *Gastroenterol Res Pract*, 2015, Article ID 602591



КТ картина обызвествленного желчного пузыря без признаков malignитации. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Goel A et al *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7 (1), 181-182

фарфоровый желчный пузырь способствует развитию рака желчного пузыря. Встречается два типа фарфорового желчного пузыря: селективная мукозальная кальцификация и диффузная интрамуральная кальцификация. Риск развития рака желчного пузыря создается именно при селективной мукозальной кальцификации.

По данным, *аденома желчного пузыря* может прогрессировать в рак. Следует отметить, что по сравнению с раком желчных путей билиарная аденома наблюдается реже. Поэтому часть случаев рака желчных путей, связанная с аденомой, незначительная. Аденомы большого размера имеют более высокий риск малигнизации.

По данным, риск развития холангиокарциномы повышается и при циррозе печени.

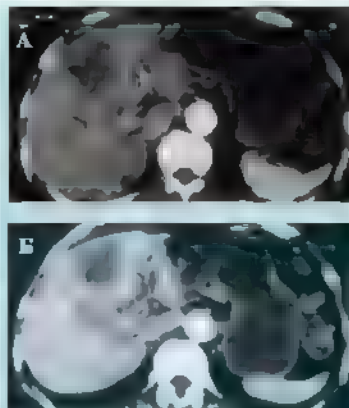
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием холангиокарциномы

- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- синдром *Lynch*
- *BAP1*-синдром предрасположенности к опухолям

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника (см.: глава 21) развивается в результате наследственных мутаций в генах *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1). У больных данным синдромом, ассоциированным с наследственными мутациями в генах *BRCA*, наряду с карциномой молочной железы и раком многих других органов повышается и риск развития рака желчных путей и желчного пузыря (примерно в 5 раз).

Синдром *Lynch II* развивается в результате наследственных мутаций в определенных генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см. глава 17). Тип наследования данного наследственного синдрома – аутосомно-доминантный. Упомянутые гены локализованы в разных хромосомах и кодируют соответствующие белки, комплекс которых играет важную роль в восстановлении дефекта ДНК при репликации (см.: главы 12, 17). Как указано выше, при синдроме *Lynch II* наряду с карциномой толстого кишечника повышается и риск определенных интестинальных и экстраинтестинальных злокачественных опухолей. Рак желчных путей тоже входит в спектр злокачественных опухолей, ассоциированных с синдромом *Lynch II*. Риск развития рака желчных путей у больных синдромом *Lynch* составляет 2% в течение жизни.

BAP1-синдром предрасположенности к опухолям развивается в результате наследственных мутаций в гене *BAP1* (3p21.1) и характеризуется развитием определенных зло-



КТ картина запущенного рака желчного пузыря у 74-летнего больного с наследственной мутацией в гене *BRCA1* (А). Б – уменьшение размера опухоли в результате лечения *олапарибом* в течение 1 месяца к которому у 1000 раз чувствительнее опухоли с мутацией в гене *BRCA1* (к инсульту в 5 раз). С разрешения Xie Y et al *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10254-10259

качественных опухолей во многих органах (тип наследования – аутосомно-доминантный). Лица с наследственными мутациями в данном гене имеют высокий риск развития злокачественных новообразований (меланомы кожи, увеальной меланомы, злокачественной мезотелиомы, БКР кожи, светлоклеточного рака почки). Несмотря на противоречивые данные, считается, что в спектр злокачественных опухолей, характерных для данного синдрома, также входят рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы и холангиокарцинома. У лиц с данным синдромом развивается более чем одна первичная опухоль. Злокачественные опухоли, ассоциирующиеся с данным синдромом, характеризуются более агрессивным клиническим течением.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития холангиокарциномы

- рак желчного пузыря в семейном анамнезе
- желчнокаменная болезнь в семейном анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- избыточная масса тела
- брюшной тиф в анамнезе

Рак желчного пузыря в семейном анамнезе ассоциируется с более высоким риском развития данного рака (в 5 раз) у других представителей семьи.

Желчнокаменная болезнь в семейном анамнезе ассоциируется с более высоким риском развития рака желчного пузыря (в 2 раза), а когда представитель такой семьи имеет так же желчнокаменную болезнь, риск повышается в 60 раз.

По данным некоторых исследований, риск развития рака желчных путей выше у лиц с сахарным диабетом, но данные других исследований не согласуются с этим.

Аналогично, мнения об ассоциации избыточной массой тела с более высоким риском рака желчных путей характеризуются противоречиями.

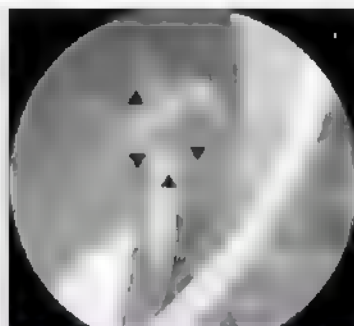
Существуют мнения о том, что заражение *Salmonella typhi* в анамнезе ассоциируется с более высоким риском развития рака желчного пузыря.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития холангиокарциномы

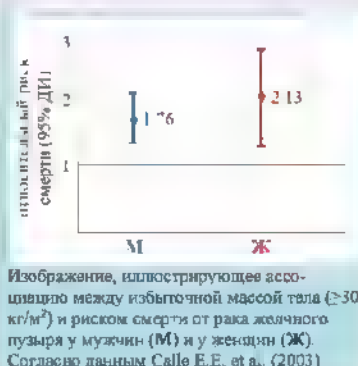
Не известны

Пути снижения риска развития холангиокарциномы

Учитывая тот факт, что заболеваемость холангиокарциномой низка и о роли экзогенных факторов известно мало, профилактические меры для предотвращения развития данного рака не разработаны. Несмотря на это, ниже следу-



Карцинома левого печеночного протока (▲) у 73-летнего больного синдромом Lynch, которая была обнаружена при контрольном обследовании согласно протоколу наблюдения больных синдромом Lynch. У больного в анамнезе правосторонняя гемиколэктомия по поводу синхронного рака восходящей и поперечной ободочной кишки в возрасте 54 лет, разрывки сигмовидной кишки в возрасте 72 лет. У больного в семейном анамнезе рак толстого кишечника у отца, рак прямой кишки в возрасте 50 лет, у старшего брата рак толстого кишечника в возрасте 45 лет у другого брата в возрасте 69 лет, у одного сына в возрасте 23, у другого в возрасте 35 лет. Генетический анализ выявил наследственную мутацию в гене *MLH1* (c.209 211delAAG). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Shigeyasu K. et al. *Surg Today*. 2014; 44 (10): 1975-198.



ющие меры могут снизить риск развития данной злокачественной опухоли

- бросить курение курящим людям и не начинать некурящим;
- избегать регулярного приема большого количества алкоголя;
- употреблять рыбные продукты с осторожностью в эндемических регионах *O. viverrini* и *C. sinensis*;
- соблюдать здоровую диету, богатую овощами и фруктами
- соблюдать нормальный вес тела активным образом жизни и здоровым питанием

По данным риск развития рака билиарного тракта (включая рак желчного пузыря) повышается на 46% на каждые 5 кг/м² прироста ИМТ (для сравнения 9% для колоректальной карциномы).

ГЛАВА 15

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы составляет 2,6% всех злокачественных опухолей. Данная опухоль занимает 13-ое место (за исключением рака кожи) среди всех злокачественных новообразований. Заболеваемость раком поджелудочной железы составляет примерно 5 случаев на 100 000 населения по всему миру. В 2020 г. было зарегистрировано 495 773 (в 2012 г. – около 338 000) новых случаев рака поджелудочной железы по всему миру (94 897 – в ЕС). Каждый 71-й человек имеет риск развития рака поджелудочной железы в течение своей жизни.

По отношению к представителям женского пола у мужчин рак поджелудочной железы наблюдается примерно в 1,7 раз чаще. Данная карцинома редко наблюдается в возрасте моложе 40 лет. 90% случаев рака поджелудочной железы обнаруживаются в возрасте 65 и старше, примерно половина (47%) случаев – в возрасте 75 лет и старше. Самая высокая заболеваемость наблюдается в возрасте >85 лет. Рак поджелудочной железы у мужчин наблюдается чаще, но по мере повышения возраста заболеваемость у представителей обоих полов становится почти равной. По сравнению с 1990 гг. заболеваемость раком поджелудочной железы повысилась на 14% (16% у женщин, 9% у мужчин) в Великобритании.

Самый высокий показатель заболеваемости раком поджелудочной железы наблюдается в Северной Америке (7,4 случая на 100 000 населения), в Западной, Центральной и Восточной Европе (7,4 случая на 100 000 населения), самая низкая – в Центральной Америке и Южно-Центральной Азии (1 случай на 100 000 населения). Заболеваемость раком поджелудочной железы выше у светлокожих и чернокожих людей по отношению к азиатам. В развитых странах

Рак поджелудочной железы развивается из экзокринных клеток поджелудочной железы – из дуктальных и ацинарных клеток. Рак поджелудочной железы в большинстве случаев (в 99%) исходит из дуктального эпителия, несравнимо реже из ацинарных клеток. Рак поджелудочной железы, исходящий из дуктального эпителия, наблюдается в некоторых гистологических вариантах, но чаще всего (в 75-90% случаев) в варианте *дуктальной аденокарциномы*.

Из дуктального эпителия поджелудочной железы развиваются и другие редкие патогистологические варианты карциномы поджелудочной железы:

- аденосквамозный рак,
- коллоидный рак,
- перистенциально-клеточный рак,
- светлоклеточный рак,
- цистаденокарцинома,
- гигантоклеточный рак,
- анапластическая карцинома.

Рак поджелудочной железы представляет собой одну из самых агрессивных злокачественных опухолей. Дуктальная аденокарцинома и ацинарная карцинома являются самыми агрессивными патологическими вариантами.

карцинома поджелудочной железы чаще встречается в регионах с низким социально-экономическим уровнем

Примерно у 80% больных рак поджелудочной железы обнаруживается на поздних стадиях. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 466 003 (в 2012 г. – около 331 000) случая смерти от рака поджелудочной железы (89 256 в ЕС), что составило 4,7% случаев смерти от всех злокачественных опухолей (7,1% в ЕС). По числу случаев смерти рак поджелудочной железы занял 7-ое место среди всех злокачественных опухолей в 2020 г. В США рак поджелудочной железы занимает третье место по числу смертных случаев от злокачественных новообразований. В последнем десятилетии смертность от рака поджелудочной повысилась на 7%.

Факторы риска для развития рака поджелудочной железы

- курение и употребление других табачных изделий
- прием алкоголя
- факторы, связанные с диетой
- подвержение воздействию радиоактивного излучения
- работа, связанная с акриламидам
- подвержение воздействию неорганического мышьяка

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака поджелудочной железы. Риск рака поджелудочной железы в 2-3 раза выше у курящих людей по отношению к никогда некурящим. Риск строго зависит от числа выкуренных сигарет в день и от продолжительности (от «стажа») курения. Риск повышается примерно на 27% на каждые 5 выкуренных сигарет в день. Пассивное курение повышает риск рака поджелудочной железы примерно на 50%. Спустя 10 лет после отмены курения риск начинает снижаться, а спустя 20 лет снижается до уровня риска для некурящих людей. 20-30% случаев рака поджелудочной железы связывается с курением как причиной его развития. Рак поджелудочной железы на 80% выше у людей, *пьющих алкоголь* (см. глава 5).

Алкоголь классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака поджелудочной железы. Риск рака поджелудочной железы на 20% выше у людей, принимающих 50 г и более алкоголя в день, а прием 1 единицы (10 г) алкоголя для женщин и 2 единиц (20 г) для мужчин не ассоциируется с повышением риска развития рака поджелудочной железы. Роль алкоголя в повышении риска рака поджелудочной железы объясняется тем, что его метаболит ацетальдегид имеет канцерогенную активность (см., глава 11), и хронический алкоголизм приводит к развитию хронического панкреатита.

Самый низкий показатель заболеваемости раком поджелудочной железы по всему миру наблюдается в Пакистане, где данный показатель составляет 0,5 случая на 100 000 населения в год.

Самая высокая заболеваемость раком поджелудочной железы наблюдается в Чешской Республике, Словакии, Венгрии, Литве, где данный показатель колеблется в пределах 9,0-9,7 случая на 100 000 населения в год. Отношение между показателями заболеваемости в Чешской Республике (9,7/100 000) и в Пакистане (0,5/100 000) составляет разницу примерно в 20 раз.

Риск развития рака поджелудочной железы также повышается (на 50%) у лиц, употребляющих пассивный сигаретный дым (известен также под названием «сигос»). Пассивное курение (на работе или дома) повышает риск развития рака поджелудочной железы на 50%. Люди, ежедневно имеющие контакт с дымом сигареты с детства, имеют в 2 раза выше риск развития рака поджелудочной железы в течение своей жизни.

По данным, аналогично курению табака, курение опия тоже повышает риск развития рака поджелудочной железы в 2 раза.

По данным некоторых исследований, риск развития рака поджелудочной железы повышается у лиц, регулярно принимающих ликер, водку, коньяк и т.д., а регулярный прием вина и пива не ассоциируется с повышением данного риска.

Несоблюдение сбалансированной, здоровой диеты может повышать риск развития рака поджелудочной железы. Употребление обработанного и красного мяса классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака поджелудочной железы. Употребление 50 г обработанного мяса в день повышает риск развития рака поджелудочной железы примерно на 20%, 120 г красного мяса – примерно на 30%.

Приготовление пищи при высокой температуре и на огне может образовывать канцерогенные вещества, такие как акриламид, гетероциклические амины и полициклические углеводороды. Акриламид образуется при жарении картофеля, кукурузы и т.д. при температуре выше 120°C от аспарагина, содержащегося в указанных продуктах, при участии сахаров. Гетероциклические амины и полициклические углеводороды образуются при изготовлении мяса (красного мяса, рыбы, птичьего мяса) при высокой температуре в виде гриля или барбекю (шашлыка).

Употребление фруктозосодержащих продуктов и напитков классифицируется МАИЗО как возможная причина рака поджелудочной железы. Прием 25 г и более фруктозы в день повышает риск развития на 25%, по данным соответствующих исследований.

Употребление насыщенных жирных кислот классифицируется МАИЗО как возможная причина рака поджелудочной железы. Употребление ненасыщенных жирных кислот не повышает риск развития карциномы поджелудочной железы.

Торий²³² и его продукты расщепления, рентгеновские лучи и гамма-излучение классифицируются МФИЗО и АИИЗО как одна из причин рака поджелудочной железы. Примерно 2% случаев рака поджелудочной железы у женщин и 4% у мужчин связываются с радиотерапией по поводу других предыдущих злокачественных опухолей.

Примерно 0,01% случаев рака поджелудочной железы связывается с подвержением воздействию акриламида в связи с особенностью профессии (в индустрии красок, бумаги и т.д.).

Подвержение воздействию неорганического мышьяка считается одной из причин рака поджелудочной железы. Люди подвергаются воздействию данного фактора в основном в составе загрязненной данными химическими соединениями воды (колодезной или артезианской). По данным, в регионах, где концентрация неорганического мышьяка в составе воды выше нормы, риск развития рака поджелудочной железы повышается в 2-2,5 раза (см.: глава 30).

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака поджелудочной железы

- сахарный диабет
- хронический панкреатит



Акриламид содержится в продуктах. В организме акриламид превращается в глицидамид, который является более канцерогенным, чем акриламид. Акриламид классифицируется МАИЗО во 2А группе канцерогенов (в группе вероятных канцерогенов).



Пищевые продукты, богатые насыщенными жирными кислотами.

Как следствие того, что ожирение становится эпидемической проблемой, распространенность сахарного диабета повышается по всем регионам мира. В настоящее время 6,6% населения мира в возрасте 20-79 лет (другими словами, 285 млн людей) страдают сахарным диабетом. 95% случаев сахарного диабета составляет сахарный диабет 2-го типа, который ассоциируется со многими злокачественными опухолями. После курения и ожирения сахарный диабет 2-го типа является третьим модифицируемым фактором риска для рака поджелудочной железы.

- муцинозно-кистозная опухоль поджелудочной железы
- ожирение

Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе наблюдается у 50-80% больных раком поджелудочной железы. С другой стороны, риск рака поджелудочной железы в 2 раза выше у лиц с сахарным диабетом. Риск зависит от продолжительности сахарного диабета с момента его первых признаков. Риск наиболее высок (примерно в 3 раза) у диабетиков, у которых диагноз поставлен в последние 2 года. У 2% больных сахарным диабетом развивается рак поджелудочной железы в течение 3-5 лет, начиная с момента первых признаков сахарного диабета. Риск развития рака поджелудочной железы у больных сахарным диабетом также зависит от возраста больного (чем моложе возраст, тем выше риск). Следует отметить, что риск выше у тех больных, у которых сахарный диабет появился внезапно и которые не имеют сахарный диабет в семейном анамнезе.

У больных хроническим панкреатитом риск развития рака поджелудочной железы в 2-20 раз выше по отношению к общему населению. Риск развития рака поджелудочной железы у соответствующих больных строго зависит от продолжительности периода с момента диагноза хронического панкреатита. По данным соответствующего исследования, риск выше в 16 раз в течение 2 лет с момента диагноза хронического панкреатита, в 8 раз - в течение 5 лет, в 3-5 раз - в течение ≥ 9 лет. Риск также зависит от возраста больного хроническим панкреатитом. Так у больных в возрасте < 65 лет хронический панкреатит (с продолжительностью данного заболевания < 2 года) ассоциируется с раком поджелудочной железы чаще по отношению к соответствующим больным в возрасте > 65 лет.

Тропический хронический панкреатит, который является своеобразным подтипом хронического панкреатита, характеризуется более высоким риском развития рака поджелудочной железы. Данный вариант хронического панкреатита наблюдается в малоразвитых тропических странах и характеризуется молодым возрастом больных, развитием интрадуктальных конкрементов и быстрым прогрессированием в экзокринную недостаточность.

Муцинозно-кистозная опухоль поджелудочной железы представляет собой огромную, разделенную перегородками, толстостенную слизистую кисту, которая не имеет коммуникацию с протоковой системой и составляет 8% удаленных кистозных новообразований данного органа. Указанное новообразование в основном обнаруживается у женщин среднего возраста и в $> 95\%$ случаев находится в теле и хвосте поджелудочной железы. В 15-30% случаев в удаленной кисте обнаруживается инвазивная карцинома. Другими сло-

Диагноз хронического панкреатита основывается на следующих критериях:

- кальцификация поджелудочной железы, согласно данным радиологических исследований (рентгенологического исследования, УЗИ, КТ),
- соответствующие изменения в венозном протоке, согласно данным ЭРХПГ (критерий «Кембриджа»),
- типичная гистологическая структура на основании патогистологического исследования биоптата или резектата

Хронический панкреатит считается алкогольным (хроническим алкогольным панкреатитом), если прием алкоголя превышал 60 г в день как минимум в последние 2 года.

Хронический панкреатит считается идиопатическим, когда причину установить не представляется возможным.

Тропический хронический панкреатит представляет собой ювенильную форму хронического кальцифицированного неалкогольного панкреатита и почти исключительно наблюдается в малоразвитых тропических странах мира. Классическая триада заболевания состоит из боли в животе, стеатореи и сахарного диабета. Сахарный диабет при данном заболевании называется фиброкалькулезным панкреатическим диабетом, который проявляется на поздних стадиях заболевания. Другими отличительными признаками тропического хронического панкреатита являются: начало заболевания в молодом возрасте, наличие большого интрадуктального конкремента, более агрессивное течение и высокий риск развития рака поджелудочной железы. Панкреатический конкремент является основным отличительным признаком, но в кальцифицированных случаях расширение вирсунгова протока (согласно УЗИ, КТ или ЭРХПГ) помогает поставить диагноз. Сахарный диабет достаточно тяжелый и является инсулинотребующим типом.

вами, данное кистозное новообразование может малигнизироваться в определенной части случаев.

Ожирение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака поджелудочной железы (см. ниже)

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака поджелудочной железы

Причиной рака поджелудочной железы в 3-10% случаев является наследственно-генетические факторы. Ниже следующие наследственные генетические мутации играют роль в развитии рака поджелудочной железы. Не исключается, что, наряду с нижеследующими наследственными факторами, существуют и другие генетические мутации, которые пока еще не известны

- синдром *Peutz-Jeghers*
- наследственный панкреатит
- синдром семейного множественного атипического невуса
- синдром *Lynch*
- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- атаксия телеангиэктазия
- наследственные мутации в гене *PALB2*
- синдром *Gardner*
- синдром *Li-Fraumeni*
- синдром ювенильного полипоза

Синдром *Peutz-Jeghers* развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и передается по аутосомно-доминантному типу. Ген *STK11* (serine/threonine kinase 11) также называется геном *LKB1* (liver kinase B1). Данный ген обеспечивает инструкцией при синтезе специального фермента – серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста. Наряду с другими карциномами (см., глава 16, 21), лица с синдромом *Peutz-Jeghers* имеют высокий риск развития рака поджелудочной железы (риск развития данной карциномы составляет 35% у соответствующих больных до конца их жизни). Риск развития рака поджелудочной железы при синдроме *Peutz-Jeghers* повышается примерно в 100 раз по отношению к общему населению. При данном синдроме могут наблюдаться панкреатическая дуктальная аденокарцинома, интрадуктальные папиллярные муцинозные неоплазмы и серозные цистаденокарциномы. В целом, кумулятивный риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом *Peutz-Jeghers* достигает 90%.

Наследственный панкреатит является редкой наследственной болезнью (тип наследования – аутосомно-доминантный), причиной которой в 65-80% случаев являются наследственные мутации в гене *PRSS1*(7q34). Осталь-

Нередко муцинозно-кистозную опухоль поджелудочной железы путают с интрадуктальной папиллярной муцинозной опухолью данного органа. Данные новообразования представляют собой разные нозологические единицы. Строма яичникового типа является патогномоничным морфологическим критерием муцинозно-кистозной опухоли и ключевым признаком при дифференциации этих двух новообразований. Следует отметить, что строма данной опухоли экспрессирует эстрогеновые и/или прогестероновые рецепторы, что подтверждает мнение о роли женских половых гормонов в патогенезе муцинозно-кистозной опухоли поджелудочной железы



КТ картина рака поджелудочной железы у 62-летней женщины с синдромом *Peutz-Jeghers*. У больной в анамнезе холангиокарциномы (9 лет назад) и рак шейки матки (7 лет назад). 20 лет назад у больной проявилась характерная меланиновая гиперпигментация на ладони и гамартоматозный полипоз желудочно-кишечного тракта. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yoshikawa I. et al. *Surg Case Rep* 2018, 4, 84-88

ные случаи ассоциируются с нас. единственными мутациями в генах *SPINK1* (5q32), *CTTR* (7q31.2) и *CTRC* (1p36.2). Ген *PRSS1* кодирует катионический трипсиноген – проэнзим, который образуется в ацинарных клетках, секретируется в протоки поджелудочной железы и в дальнейшем транспортируется в двенадцатиперстную кишку для участия в пищеварении белков. В двенадцатиперстной кишке трипсиноген превращается в трипсин, который расщепляет белки на участках лизина и аргинина. После участия в расщеплении белков трипсин сам расщепляется в тем самым инактивируется. При мутациях в гене *PRSS1* 117-я аминокислота в структуре трипсиногена – аргинин заменяется гистидином и тем самым не расщепляется в этом участке, вследствие чего не инактивируется. Наряду с этим при мутациях в упомянутом гене трипсиноген превращается в трипсин преждевременно – в ацинарных клетках и в протоках поджелудочной железы. Таким образом, указанное изменение в структуре трипсиногена и его преждевременное превращение в трипсин вызывает острый панкреатит, повреждая ткань самой поджелудочной железы. Рецидивирующий острый панкреатит приводит к развитию хронического панкреатита.

Наследственный панкреатит определяется рецидивирующим острым панкреатитом и/или хроническим панкреатитом у двух родственников первой степени или трех родственников второй степени в двух и более поколениях, при этом причину панкреатита установить не представляется возможным. Пенетрантность гена составляет 80%. Нет точных данных относительно заболеваемости данного заболевания. Предполагается, что заболеваемость наследственного панкреатита в Европе составляет 3 случая на 1 000 000 населения. Признаки заболевания появляются в среднем в возрасте 10-11 лет, типично до 30 лет. Несмотря на идентичность лабораторных и гистологических данных алкогольного и наследственного хронического панкреатита, кальцификация и сахарный диабет при наследственном хроническом панкреатите наблюдаются реже. Сахарный диабет развивается у четверти больных, и риск развития сахарного диабета повышается по мере возрастания возраста больного. Риск развития рака поджелудочной железы при наследственном хроническом панкреатите повышается примерно в 50 раз по отношению к общему населению. У 40% больных наследственным панкреатитом развивается рак поджелудочной железы в течение жизни.

Синдром семейного множественного атипического невуса (синдром диспластического невуса с семейной меланомой кожи) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *CDKN2A* (9p21.3). В целом, 10% случаев меланомы демонстрирует семейный характер. Одна треть семейной меланомы развивается в результате наследственных мутаций в гене *CDKN2A* (см. глава 3). У лиц с данным синдромом повы-

шен *SPINK1* кодирует протеин – ингибитор сериновых протеаз *K1* (*SPINK1* – *serine protease inhibitor Kazal type 1*), который является ингибитором трипсина, продуцируется ацинарными клетками и содержится в панкреатическом соке.

Ген *CTTR* кодирует протеин, так называемый регулятор трансмембранной проводимости мукополидиза (протеин *CTTR* – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), который функционирует как канал для ионов хлорида (ионы хлорида контролируют количество воды в секрете), благодаря чему панкреатический сок становится жидким и движется свободно (см. глава 16).

Ген *CTRC* кодирует особый протеин хлотрипсин *C* (*CTRC* – *chymotrypsin C*), который регулирует активацию и деградацию трипсиногена.

Наследственный панкреатит, ассоциированный с мутацией в гене *SPINK1*, может наследоваться по аутосомно-доминантному или по аутосомно-рецессивному типу в зависимости от мутаций. А тип наследования кистозного фиброза (вызывается мутацией в гене *CTFR*), который в 5% случаев приводит к развитию панкреатита по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Развитие наследственного панкреатита ассоциировано с катионическим трипсиногеном, а не анионическим. Соотношения двух типов трипсиногена в панкреатическом соке составляет, соответственно, 2:1. Катионический трипсиноген имеет уникальные свойства. 1) он легко аутоактивируется, в отличие анионического трипсиногена; 2) он более резистентный к аутолизу при высокой концентрации и ионов кальция в панкреатическом соке по отношению к анионическому трипсиногену.

Дифференцировать наследственный панкреатит от других типов острого панкреатита представляется трудным. Клиническое течение, осложнения наследственного панкреатита также же, как при других панкреатитах. Клинически диагноз помогает молодой возраст больных, аутосомно-доминантный тип наследования и не обнаружение причины панкреатита.

Синдром семейного множественного атипического невуса редко развивается в результате наследственных мутаций в гене *CDK4* (12q14.1). Тип наследования данного расстройства – аутосомно-доминантный.

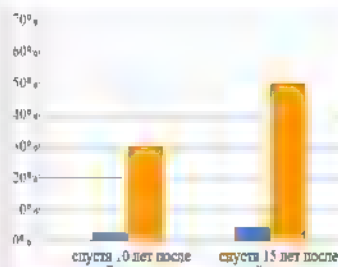
шается риск развития рака поджелудочной железы в 13-28 раз (в среднем в 20 раз) и примерно у 17% соответствующих лиц развивается карцинома поджелудочной железы в течение жизни. При наследственной мутации в гене *CDKN2A* риск развития меланомы кожи составляет 60-90% к возрасту 80 лет, риск развития рака поджелудочной железы – 20% к возрасту 75 лет.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций в генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21, p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см.: глава 17). Тип наследования данного синдрома – аутосомно-доминантный. У лиц с синдромом Lynch II наряду с определенными опухолями повышается и риск развития рака поджелудочной железы. При данном синдроме риск развития рака поджелудочной железы выше примерно в 8-9 раз по отношению к общему населению. У лиц с синдромом Lynch кумулятивный риск развития рака поджелудочной железы составляет примерно 4% к возрасту 70 лет. Рак поджелудочной железы особенно часто наблюдается при синдроме Lynch, ассоциированном с наследственными мутациями в гене *MSH2*.

Синдром рака молочной железы и рака яичника развивается в результате наследственных мутаций в генах *BRCA1 (17q21.31) и BRCA2 (13q13.1)*, которые ответственны за 20% случаев семейного рака молочной железы и за 3-8% всех случаев упомянутой опухоли. Оба гена являются генами-супрессорами опухолевого роста, и в норме они обеспечивают инструкцией при синтезе соответствующие протеины, которые участвуют в восстановлении дефектов в ДНК. Наследственные мутации в генах *BRCA (breast carcinoma)* передаются по аутосомно-доминантному типу. Наряду с высоким риском развития рака молочной железы и рака яичника, наследственные мутации в генах *BRCA* также ассоциируются с более высоким риском рака поджелудочной железы (риск повышается примерно в 2-3 раза при мутациях в гене *BRCA1* и в 3-4 раза – при мутациях в гене *BRCA2*) и других органов (см.: глава 21). По данным соответствующих исследований, 6-12% случаев семейного рака поджелудочной железы ассоциируется с наследственным дефектом в генах *BRCA*. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* очень распространены в определенных популяциях. 1% ашкеназских евреев являются носителями характерной для них мутации (старение тимина в кодоне 6174) в гене *BRCA2*. По этой причине по этнической принадлежности рак поджелудочной железы наблюдается чаще у ашкеназских евреев по отношению к другим этносам.

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается при наследственных мутациях (тип наследования аутосомно-рецессивный) в гене *ATM (ataxia telangiectasia mutated,*

Рак поджелудочной железы является вторым после меланомы злокачественной опухолью по частоте у больных синдромом семейного множественного атлантического невисуса, ассоциированного с наследственными мутациями в гене *CDKN2A*. Рак поджелудочной железы особенно чаще обнаруживается у лиц с делецией 19-й пары хромосом в 2-м экзоне данного гена, которая называется *p16* Locus (ген *CDKN2A* раньше обозначался как *p16*).



Риск развития второй опухоли после диагноза первой у больных синдромом Lynch



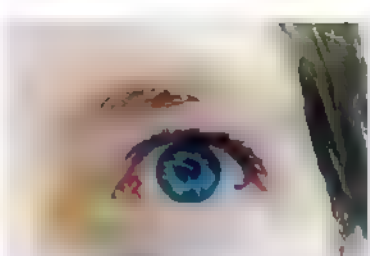
Риск развития определенных злокачественных опухолей у лиц с наследственными мутациями в генах *BRCA*.

11q22.3). Существуют доказательства того, что ген *ATM* действует как противораковый барьер при предраковых заболеваниях. 1% населения в западных странах являются носителями мутированного гена *ATM*. При мутации в обоих аллелях развивается атаксия телеангиэктазия. Один из каждых 40 000–100 000 детей рождаются с данным синдромом (см.: глава 3, 21). Лица с наследственными мутациями в указанном гене имеют в 40–100 раз выше риск развития злокачественных опухолей (особенно лимфоидных опухолей) по отношению к общему населению. Даже при наследственных гетерозиготных мутациях в данном гене (при носительстве), помимо рака молочной железы, повышается и риск для рака поджелудочной железы и рака желудка. Примерно 2–3% случаев семейного рака поджелудочной железы развиваются благодаря синдрому Louis Bar. Риск развития рака поджелудочной железы у соответствующих лиц, примерно в 2,5 раза выше по отношению к общему населению.

Наследственные мутации в гене *PALB2* (16p12.2) являются причиной примерно 3% семейного рака поджелудочной железы (тип наследования — аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует протеин *PALB2* (*partner and localizer B2*), который связывается с протеином *BRCA2* и становится партнером при выполнении функций последнего (см. глава 21). Гетерозиготные наследственные мутации в гене *PALB2* также повышают риск развития рака молочной железы и яичника и приводят к развитию анемии Fanconi при гомозиготных мутациях (см. глава 5). При мутациях в гене *PALB2* опухоль в поджелудочной железе может исходить из экзокринных и эндокринных клеток, но в 95% случаев развивается экзокринная злокачественная опухоль карцинома.

Синдром семейного аденоматозного полипоза характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике (см. глава 17). Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования — аутосомно-доминантный) в гене *APC* (5q22.2). В зависимости от характера мутаций в гене *APC* синдром семейного аденоматозного полипоза может проявиться в виде синдрома Gardner, синдрома Turcot или синдрома разреженного аденоматозного полипоза толстого кишечника (*attenuated adenomatous polyposis coli syndrome* — AAPC syndrome). Наряду с раком толстого кишечника и карциномой определенных органов (раком желудка, раком щитовидной железы) данный синдром и его подтипы характеризуются умеренным повышением (в 4–5 раз) риска рака поджелудочной железы. По данным, в 2% случаев упомянутого синдрома может развиваться рак поджелудочной железы.

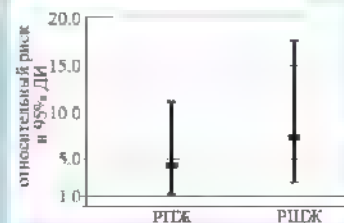
Синдром *Li-Fraumeni* в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования — аутосомно-доминантный) в гене *TP53* (17p13.1), который является геном-супрессором опухолевого роста (см.



Выраженная телеангиэктазия (расширенные капилляры) конъюнктивы у 21-летней женщины с атаксией телеангиэктазией. С разрешения: Hensiek A et al. *ACMR*, 2014, 15: 8–10 (www.acmr.com)

PALB2-протеин действует как физическая связь между протеинами *BRCA1* и *BRCA2*, тем самым образует "BRCA комплекс". В дальнейшем в данный комплекс привязывается и протеин *RAD51*, и начинается процесс гомологической рекомбинации, благодаря которой восстанавливаются разрывы в ДНК.

Моноаллельные мутации в генах *BRCA2* и *PALB2* повышают риск развития рака молочной железы, рака поджелудочной железы и некоторых других карцином (см. глава 21). Биаллельные мутации в генах *BRCA2* и *PALB2* вызывают анемию Fanconi (см. глава 5).



Отношение рисков развития рака поджелудочной железы (РПЖ) и рака щитовидной железы (РЩЖ) у больных синдромом семейного аденоматозного полипоза. Согласно данным Gardiel et al.

глава 17, 37). В большинстве случаев (в среднем 90%) синдрома Li-Fraumeni мутации в гене TP53 наследуются от родительских линий, в 7-20% случаев они являются de novo мутациями. Синдром Li-Fraumeni характеризуется множественными опухолями, поэтому также называется синдромом SBLA, что означает разновидности опухолей, входящих в клинический спектр данного синдрома: саркомы, рака молочной железы, опухолей головного мозга, лейкемии, опухоли надпочечника (sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors). У 1-2% больных синдромом Li-Fraumeni развивается рак поджелудочной железы. Следует отметить, что, согласно критериям Eels, в спектр злокачественных опухолей, характерных для синдрома Li-Fraumeni, входит и карцинома поджелудочной железы.

Синдром ювенильного полипоза развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *BMPRIA* (10q23.2) или *SMAD4* (18q21.2) и характеризуется развитием множественных ретенционных полипов в желудочно-кишечном тракте, в основном в толстом кишечнике в детском и юношеском возрасте (см. глава 16). Один из 100 000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. У 50-60% больных синдромом ювенильного полипоза в течение жизни развивается рак органов желудочно-кишечного тракта, в основном толстого кишечника. У больных синдромом ювенильного полипоза (особенно ассоциированным с геном *SMAD4*) повышается и риск развития рака поджелудочной железы.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака поджелудочной железы

- рак поджелудочной железы в семейном анамнезе
- злокачественные новообразования в анамнезе
- высокий рост
- избыточная масса тела
- метаболический синдром в анамнезе
- ограниченная физическая активность
- желчнокаменная болезнь или холестаз в анамнезе
- гастрэктомия или резекция желудка в анамнезе
- группа крови A
- гепатит B в анамнезе
- инфекция *H. pylori* в анамнезе
- периодонтальные заболевания в анамнезе
- этническая принадлежность
- низкое социально-экономическое состояние

Риск развития рака поджелудочной железы примерно на 70% выше у лиц с данным раком в анамнезе у одного первостепенного родственника. Риск еще больше повышается, когда несколько (более одного) родственников имеют

Паряду с «классическими компонентами» синдрома Li-Fraumeni онкологический спектр данного расстройства также охватывает рак легких, меланому, карциному желудка и рак поджелудочной железы, но относительно редко. Даже после исключения злокачественных опухолей половых органов риск развития других злокачественных новообразований выше при данном расстройстве у женщин. Следует отметить, что самые распространенные злокачественные опухоли у больных синдромом Li-Fraumeni – это рак молочной железы и саркома мягких тканей. Риск развития рака поджелудочной железы у больных синдромом Li-Fraumeni выше приблизительно в 7 раз.

Название синдрома ювенильного полипоза характеризует патологическую особенность полипа, а не возраст больных (больные данным синдромом развивают полипы типично в возрасте до 20 лет). Клиническими критериями данного синдрома являются 1) обнаружение >5 гамартomatозных полипов в толстом кишечнике, 2) ювенильные полипы в других отделах желудочно-кишечного тракта, 3) любое число ювенильных полипов и данный синдром в семейном анамнезе. Примерно 15% больных синдромом ювенильного полипоза имеют аномалии сердца, мозга, гениторионарной системы, запястья, полидактилию и т.д.

По данным, рак предстательной железы, рак толстого кишечника и рак яичника в семейном анамнезе ассоциируются с повышенным риском развития карциномы поджелудочной железы (соответственно, на 50%, на 70% и в 5 раз).

данный анамнез и когда рак у родственников обнаружился в молодом возрасте

Риск развития рака поджелудочной железы выше у лиц с *карциномой в анамнезе* верхнего аэрогигестивного тракта (СОПР, гортани), гинекологических (тела матки, яичника), урологических (почки, мочевого пузыря) и других органов (молочной железы, яичка, желудка). Риск колеблется в зависимости от возраста и длительности периода с момента диагноза упомянутых карцином. Данное сочетание, скорее всего, отражает общие факторы риска (курение, генетические и репродуктивные факторы) с предыдущими злокачественными новообразованиями

У лиц с *высоким ростом* риск рака поджелудочной железы значительно выше. Это, скорее всего, связано с общими генетическими, гормональными особенностями, факторами окружающей среды и диетой, нежели законом причины и следствия

Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$) классифицируется МАИЗО как одна из причин рака поджелудочной железы. Примерно 12% случаев рака поджелудочной железы связывается с избыточной массой тела или ожирением. Риск рака поджелудочной железы повышается на 10% на каждые 5 единиц прироста индекса массы тела и на 11% на каждые 10 см прироста окружности талия. Есть данные о том, что риск рака поджелудочной железы на 50-60% выше у лиц с ожирением.

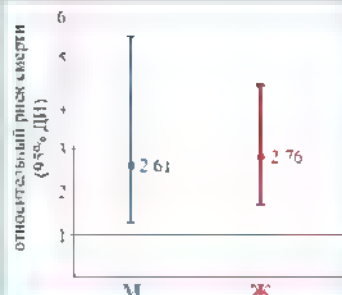
По данным, *ограниченная физическая активность* ассоциируется с более высоким риском развития рака поджелудочной железы (см. ниже).

Риск рака поджелудочной железы примерно на 60% выше у женщин с *метаболическим синдромом* по отношению к общему женскому населению. Данный риск не ассоциируется с метаболическим синдромом у мужчин.

У больных *желчнокаменной болезнью* риск развития рака поджелудочной железы на 25-97% выше по отношению к людям без упомянутой болезни. Риск рака поджелудочной железы на 23-111% выше у лиц с анамнезом холецистэктомии. Риск наиболее высок в течение короткого времени после диагноза холелитиаза. Данный риск объясняется повышением активности исследования у соответствующих больных или гиподиагностикой

По данным, у лиц с *гастрэктомией или резекцией желудка в анамнезе* риск развития рака поджелудочной железы в 6 раз выше в течение последующих 2 лет после операции (в 2-5 раз спустя >20 лет). Это, скорее всего, отражает повышение активности исследования у соответствующих лиц

У лиц с *группой крови А* риск развития рака поджелудочной железы на 40% выше по отношению к людям с другой группой крови



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между избыточной массой тела и риском смерти от рака поджелудочной железы (ПЖК) у мужчин ($\geq 35 \text{ кг/м}^2$) и у женщин ($> 40 \text{ кг/м}^2$). Согласно данным Calle E.E. et al. (2003).

По данным исследований, риск (наличия) рака поджелудочной железы примерно в 60 раз выше у лиц, перенесших холецистэктомию год или меньше года назад. Такой высокий риск объясняется тем, что признаки сопутствующего рака поджелудочной железы нередко принимаются за симптомы желчнокаменной болезни и обнаружение камня в желчном пузыре на начальном этапе диагностики ки нередко ограничивает проведение более адекватных и информативных исследований

Риск развития рака поджелудочной железы на 70% (в 1.7 раза) выше у лиц, перенесших холецистэктомию 20 лет назад. Не исключается, что повышение риска развития рака поджелудочной железы спустя длительный период времени после холецистэктомии связано с тем, что после упомянутой операции создаются условия для непрерывного оттока желчи и/или повышения интраоперационного давления в общем желчном протоке (при функционирующем желчном пузыре желчь транспортируется во время пищеварения), что повышает риск заброса желчи в вирсунгов проток, что и является одним из факторов, способствующих развитию указанного рака

Таким же механизмом может объясняться ассоциация между повышением риска рака поджелудочной железы и состоянием после резекции желудка или гастрэктомии. После соответствующих операций нарушается координированное действие желчного пузыря, что может привести к непрерывному транспорту желчи в двенадцатиперстную кишку и по вышеуказанному механизму повысить данный риск

У больных *гепатитом В* риск развития рака поджелудочной железы на 20–40% выше по отношению к людям без данной инфекции.

По данным, у лиц с инфекцией *H. Pylori* в Европе риск развития рака поджелудочной железы на 56% выше по сравнению с людьми без данной инфекции.

У лиц с *периодонтальными заболеваниями* и эдентулизмом риск развития рака поджелудочной железы значительно выше.

По сравнению с другими популяциями, рак поджелудочной железы значительно чаще встречается у *ашкеназских евреев*. Это может объясняться тем, что у ашкеназских евреев чаще наблюдаются наследственные мутации в гене *BRCA2* при которых часто развивается и рак поджелудочной железы. Как указано выше, риск развития рака поджелудочной железы выше у светложкожих и темнокожих людей по отношению к азиатам.

По данным, риск развития рака поджелудочной железы слегка выше у населения с низким *социально-экономическим положением*.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака поджелудочной железы

- высокая физическая активность
- детородная активность и гормональные факторы
- аллергия в анамнезе
- употребление пищевых продуктов, богатых фолатами и селеном
- прием метформина в анамнезе
- тонзилэктомия в анамнезе

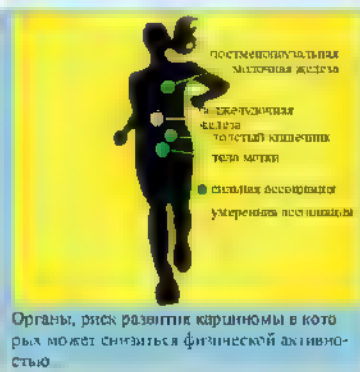
Высокая физическая активность разного рода (профессиональная, бытовая, спортивная, транспортная и др.) классифицируется МФИЗО и ААИЗО как возможный протективный фактор против рака поджелудочной железы. Люди с высокой физической активностью имеют риск рака поджелудочной железы примерно на 30% ниже по сравнению с людьми с ограниченной физической активностью. Физическая активность влияет на риск данной карциномы особенно у людей с избытком массы тела. Влияние физической активности на риск рака поджелудочной железы объясняется тем, что данный фактор повышает чувствительность организма к инсулину, который снижается при диабете и ожирении, что значительно повышает риск рака указанной карциномы.

Риск развития рака поджелудочной железы значительно ниже у женщин с *большим числом родов*. Гистерэктомия, комбинированная с последующей гормонотерапией, ассоциируется с понижением риска развития рака поджелудочной железы.

По данным соответствующих исследований, риск развития 13 злокачественных опухолей, включая рак поджелудочной железы, ассоциируется с ожирением. В последние 50 лет распространенность ожирения повысилась в 3 раза в США. Роль ожирения в повышении риска развития злокачественных опухолей объясняется метаболическими нарушениями, которые отражаются в передаче сигналов факторов роста и в ангиогенезе. По данным, ожирение в подростковом периоде повышает риск развития рака поджелудочной железы в 4 раза в течение жизни соответствующим лицам. Важно отметить, что ожирение и избыточная масса тела относятся к модифицируемым факторам риска.

По данным метаанализов, повышение риска развития рака поджелудочной железы ассоциируется с *CagA-отрицательной H. pylori-инфекцией*. Повышение риска данного рака у людей с *H. pylori-инфекцией* в Гастрол-тоже может частично объясняться данной ассоциацией, так как в Европе в большинстве случаев *H. pylori-инфекция* обнаруживаются *CagA-отрицательные штаммы*.

По данным соответствующих исследований, физическая активность снижает риск развития рака поджелудочной железы у людей с избыточной массой тела ($25\text{--}29.9 \text{ кг/м}^2$) и с ожирением ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$).

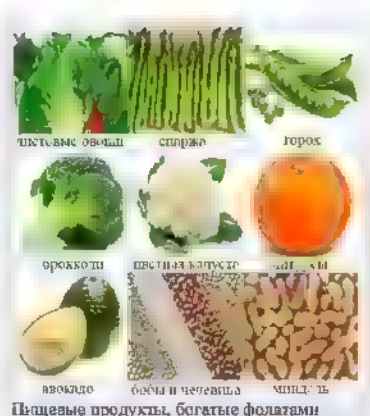


По данным, риск развития рака поджелудочной железы на 25% ниже у людей с *аллергией в анамнезе*. Наличие бронхиальной астмы в анамнезе не влияет на риск развития данной карциномы.

Диета, богатая селеном (см.: глава 12) и фолатами ассоциируется со снижением риска развития рака поджелудочной железы примерно на 30-35%.

По данным, риск развития рака поджелудочной железы у больных сахарным диабетом, принимающих метформин как антидиабетическое средство, на 30-60% ниже по отношению к тем, кто принимает сульфонилмочевину или инсулин.

Есть данные соответствующих эпидемиологических исследований о том, что у лиц с *толзлактимией в анамнезе* риск развития рака поджелудочной железы ниже примерно на 30%.



Пути снижения риска развития рака поджелудочной железы

Считается, что примерно одну треть случаев рака поджелудочной железы можно предотвратить нижеисходящими мерами

- бросить курение курящим людям и не начинать некурящим, так как примерно 22% случаев рака поджелудочной железы связывается с курением;
- вести физически активный образ жизни. Считается что, высокая физическая активность способна снизить риск рака поджелудочной железы на 28%;
- соответствующими мерами избавляться от избытка массы тела и ожирения. По данным, 12% случаев рака поджелудочной железы связывается с избыточной массой тела и ожирением;
- следует регулярно обследоваться больным сахарным диабетом, у которых первый признак сахарного диабета был обнаружен в последние два года, и больным с хроническим панкреатитом моложе 65 лет на предмет рака поджелудочной железы, учитывая высокий риск упомянутой карциномы у соответствующих больных;
- следует регулярно обследоваться лицам из семей с подтвержденными наследственными мутациями в генах *STK11*, *PRSS1*, *BRCA*, *MMR*, *SDKN2A* на предмет рака поджелудочной железы, учитывая высокий риск развития упомянутой карциномы у соответствующих больных;
- следует соблюдать сбалансированную диету с достаточным количеством овощей и фруктов, что считается протективным фактором против рака поджелудочной железы;
- ограничить потребление жареной пищи и продуктов, содержащих фруктозу и насыщенные жирные кислоты

ГЛАВА

16

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Рак тонкой кишки не находится среди 30 самых распространенных злокачественных опухолей и составляет менее 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость данной карциномой по всему миру составляет примерно 1 новый случай на 100.000 населения в год.

Рак тонкой кишки у мужчин наблюдается немного чаще в сравнении с женщинами (1,6:1). Заболеваемость данной опухолью повышается по мере повышения возраста, неуклонно с возраста 40, резко с возраста 60. Больше 35% случаев рака тонкой кишки обнаруживается в возрасте старше 75 лет. Самая высокая заболеваемость наблюдается в возрасте старше 80 лет. В течение последних двух десятилетий заболеваемость раком тонкой кишки повысилась в 2,2 раза в Великобритании.

Факторы риска для развития рака тонкой кишки

- факторы, связанные с диетой

Факторы риска рака тонкой кишки до конца не известны по сей день. Несмотря на это, существуют определенные факторы, которые могут повысить риск развития данной карциномы.

Считается, что те факторы, которые повышают риск развития колоректального рака, повышают и риск рака тонкой кишки. Это косвенно подтверждает тот факт, что заболеваемость раком тонкой кишки коррелируется заболеваемостью рака толстого кишечника по всем регионам мира.

Предполагается, что некоторые факторы, связанные с диетой, регулярное употребление большого количества красного мяса, сушеных с солью продуктов, копченых

По данным SEER (США), показатель заболеваемости раком тонкого кишечника для мужчин и женщин составляет 1,45 и 1,0 новый случай, соответственно, на 100.000 населения в год. Рак тонкой кишки в 2 раза чаще наблюдается у афроамериканцев по отношению к светлокожему населению США.

Злокачественные опухоли тонкого кишечника составляют примерно 0,2% всех злокачественных опухолей и примерно 2% злокачественных опухолей пищеварительной системы по всему миру.

Рак тонкого кишечника наблюдается в виде аденокарциномы. Аденокарцинома является второй после нейроэндокринных опухолей самой распространенной злокачественной опухолью среди всех злокачественных новообразований тонкого кишечника. Прцентное соотношение злокачественных опухолей тонкого кишечника отражается ниже:

- нейроэндокринные опухоли – 35-42%,
- аденокарцинома – 30-40%,
- лимфома – 15-20%,
- стромальные опухоли – 10-15%.

продуктов питания, а также диета, богатая жирами, повышают риск развития рака тонкого кишечника

Данные о роли курения и приема алкоголя в повышении риска развития рака тонкой кишки противоречивы.

Заболевания, способствующие развитию рака тонкой кишки

- болезнь Crohn
- целиакия

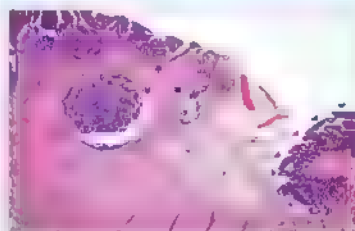
Болезнь Crohn является аутоиммунным заболеванием, поражающим желудочно-кишечный тракт, особенно подвздошную кишку. Заболеваемость данной болезнью составляет 3-15 новых случаев на 100 000 населения в год. Данный показатель в Северной Америке составляет 26-200 случаев на 100 000 населения. Упомянутая болезнь патологически характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением в прерывистом виде со склонностью образовывать стриктуру, стеноз и свищ. Гранулематозное воспаление является результатом иммунной реакции слизистой оболочки на экзогенные факторы. У небольшой части больных развивается рак тонкой кишки по последовательности «хроническое воспаление дисплазия аденокарцинома». У больных болезнью Crohn риск развития рака тонкого кишечника в 30-60 раз выше по отношению к общему населению. Кумулятивный риск развития рака тонкой кишки у больных болезнью Crohn составляет 2,2% спустя 25 лет с начала заболевания. Аденокарцинома, развивающаяся на фоне болезни Crohn, чаще наблюдается у мужчин (средний возраст больных - 48 лет), поражает в основном подвздошную кишку и демонстрирует перстневидноклеточную гистологию рака. Большинство случаев рака тонкой кишки при болезни Crohn обнаруживается при патогистологическом исследовании резектата данного органа, с лимфогенным метастазированием в 50% случаев.

Целиакия представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, развивающееся благодаря чувствительности к глютену, содержащемуся в ячмени, ржи и солоде. Данная болезнь наблюдается у 1% населения и встречается как у детей, так и у взрослых. Целиакия ассоциируется с антигенами HLA, а также с определенными генами (не связанными с HLA) и с другими иммунными нарушениями. Данная болезнь генетически сильно ассоциируется с HLA DQ2 и DQ8.

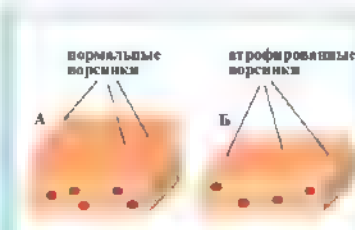
Как упомянуто выше, заболевание развивается в результате чувствительности к α -глюadini (α -gliadin), являющемуся компонентом глютена и состоящему из 33 аминокислот, которые не расщепляются в кишечнике под влиянием протеаз человека. Таким образом, иммунная реакция к α -глюдину вызывает воспалительную реакцию в кишечнике

Несравнимо более низкая заболеваемость раком тонкого кишечника по отношению к карциноме толстого кишечника объясняется низкими предшествующими механизмами

- быстрое прохождение содержимого в тонком кишечнике обеспечивает более короткий контактный период между канцерогенами и слизистой оболочкой онколо кишечника
- тонкая кишка характеризуется более низким уровнем тем факториального роста, что может отразиться на низкой концентрации канцерогенов, образующихся от расщепления микрофлоры и пищевых кислот
- реактивные окислительные метаболиты в тонком кишечнике образуются меньшие по отношению к толстому кишечнику, что в значительной мере уменьшает окислительный стресс и повреждение ДНК в клетках слизистой оболочки тонкой кишки.



Патогистологическая картина резецированной тонкой кишки по поводу аденокарциномы тонкой кишки у 31-летнего больного болезнью Crohn. В микрофотографии видна нормальная слизистая оболочка (синие стрелки) и участки инвазивной карциномы низкодифференцированной медуллярной аденокарциномы (черные стрелки) на фоне патологических изменений, характерных для болезни Crohn. Доступно по ссылке: CC BY 4.0 Kothadia J P et al. Case Rep Oncol Med 2019; Article ID 8473829



Схематическое изображение поврежденных ворсинок слизистой оболочки тонкого кишечника при целиакии (Б).

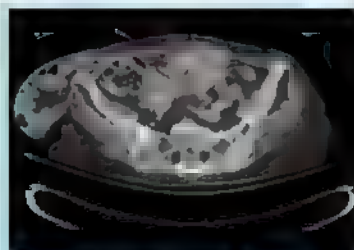
Инфильтрация слизистой оболочки (эпителия и собственной оболочки) хроническими воспалительными клетками (в основном лимфоцитами CD4) вызывает каскадную продукцию цитокинов, интерферона- γ , интерлейкина-15 и металлопротеиназ, что приводит к деструкции энтероцитов, гиперплазии крипт и атрофии villi.

Больные целиакией имеют выше риск развития лимфомы, ассоциированной с энтеропатией и аденокарциномы тонкой кишки. Точный показатель заболеваемости аденокарциномой тонкой кишки при целиакии установить представляется трудным из-за редкости упомянутой карциномы, но риск развития данного рака при целиакии повышается в 60-80 раз. Рак тощей кишки при целиакии чаще всего развивается в возрасте >50 лет.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака тонкой кишки

- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром Peutz-Jeghers
- синдром Lynch
- синдром MUTYH-ассоциированного полипоза
- синдром ювенильного полипоза
- кистозный фиброз

Синдром семейного аденоматозного полипоза характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике. Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене APC (5q22.2). Примерно один из каждых 7 000-10 000 новорожденных рождается с данным синдромом (см., глава 17). В 100% случаев указанного синдрома толстый кишечник поражается множественными аденоматозными полипами, которые в течение нескольких лет превращаются в рак. Двенадцатиперстная кишка является второй после толстого кишечника локализацией, поражающейся аденоматозными полипами при данном синдроме. У больных синдромом семейного аденоматозного полипоза второй злокачественной опухолью (после рака толстого кишечника) является карцинома тонкого кишечника. Следует отметить, что аденоматозные полипы желудка и тонкого кишечника тоже нередко являются частью данного синдрома, хотя патогномоничным для данного синдрома является поражение прямой и ободочной кишки множественными аденоматозными полипами. Аденоматозные полипы тонкого кишечника при данном синдроме в основном наблюдаются в двенадцатиперстной кишке (в 50-90% случаев), но они нередко обнаруживаются и в тощей и подвздошной кишке (в 50-75% случаев). Как в толстом кишечнике, последовательность аденомы-карциномы наблюдается и в тонкой кишке при данном синдроме. У 4-12% (в



КТ картина аденокарциномы, которая осложнилась острым желудочно-кишечным кровотечением у 89-летней женщины с целиакией. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Falan J et al. Case Rep Oncol Med, 2015, Article ID 865383



Кровотокащий аденоматозный полип начального отдела тощей кишки у больного синдромом семейного аденоматозного полипоза, который был обнаружен при капсульной эндоскопии, проведенной для наблюдения больного. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Tesches P et al. Hered Cancer Clin Pract 2010; 8: 3-9.

среднем 5%) больных синдромом семейного аденоматозного полипоза в течение их жизни (4,5% к возрасту 57 лет) развивается периапулярная карцинома, рак двенадцатиперстной кишки или карцинома других отделов тонкой кишки. Как при аденоме толстого кишечника, риск озлокачествления аденомы тонкого кишечника выше при ворсинчатой аденоме, ниже при тубулярной.

Синдром *Peutz-Jeghers* развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3). Данный синдром является редким генетическим расстройством, который наследуется по аутосомно-доминантному типу, и 25-45% лиц с синдромом *Peutz-Jeghers* не имеют семейный анамнез. Ген *STK11* (*serine threonine kinase 11*) также называется геном *LKB1* (*liver kinase B1*). Упомянутый ген обеспечивает инструкцией при синтезе специального фермента серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста. Следует отметить, что мутация в гене *STK11* не является предпосылкой для данного синдрома, так как мутация в упомянутом гене обнаруживается в среднем в 70% (64-95%) случаях синдрома *Peutz-Jeghers*. В остальных случаях причиной развития синдрома *Peutz-Jeghers* могут являться мутации в других генах. По данным, один из каждых 80 000-200 000 новорожденных рождается с данным синдромом. Примерно в более чем одной трети случаев синдром появляется у лиц без соответствующего семейного анамнеза, что объясняется постзиготической (*de novo*) мутацией в гене *STK11*.

Синдром *Peutz-Jeghers* характеризуется гамартоматозным полипом желудочно-кишечного тракта (в основном проксимального отдела тонкой кишки и во втором десятилетии жизни), пигментными пятнами на характерных участках кожи и слизистой оболочки и высоким риском развития злокачественных опухолей определенных типов (см., главы 15, 17, 21). Полипы при данном синдроме в 95% случаев обнаруживаются в тонком кишечнике (в основном в тощей и подвздошной кишке), в 30% случаев – в толстом кишечнике, в 25% случаев – в желудке. Гамартоматозные полипы при синдроме *Peutz-Jeghers* могут обнаруживаться во всех отделах пищеварительного тракта, за исключением ротовой полости и пищевода. Размеры полипов при данном синдроме варьируют от 1-2 мм до нескольких сантиметров и иногда придают пораженной слизистой оболочке вид «полипного ковра». Гамартоматозные полипы даже могут наблюдаться в носовом проходе у каждого четвертого больного. Средний возраст больных при обнаружении полипов желудка составляет в среднем 16 лет. У больных синдромом *Peutz-Jeghers* в 95% случаев развиваются характерные пигментные пятна на коже и слизистой оболочке (в периорбитальной, периоральной, перинальной областях, на ладони и подошве, на слизистой оболочке ротовой полости), ноготки на веснушки размером 1-5 мм. Пигментные пятна при

У больных синдромом семейного аденоматозного полипоза в последнее время все чаще предпочитают проведение проктокоlectомии с илеоанальным анастомозом (с формированием илеального резервуара в разных вариантах). Раньше в основном проводилась проктокоlectомия с илеостомией. Соответствующие больные имеют высокий риск развития рака илеального резервуара или в области илеостомы. Аденомы илеального резервуара наблюдаются примерно у 3-5% больных после илеоанального анастомоза. Риск развития аденомы в функционирующем илеальном резервуаре строго зависит от продолжительности периода с момента операции. Так, 5-, 10- и 20-летний риск развития аденомы в илеальном резервуаре составляет примерно 7%, 34% и 75%, соответственно. Поэтому в настоящее время в контрольном периоде рекомендуется регулярное эндоскопическое обследование илеального резервуара или терминального отдела подвздошной кишки с илеостомой.

Дуоденальная карцинома является очень редкой опухолью. Риск развития дуоденальной карциномы у больных синдромом семейного аденоматозного полипоза повышается в 100-330 раз в сравнении с общим населением.

STK11 проявляет свой ингибирующий эффект путем фосфорилирования и активирования 14 протеин киназ, которые относятся к группе протеин киназ, активированных АМФ-ом (AMPK, *AMP activated protein kinase*). AMPK представляет собой эволюционно консервированную серин/треонин киназу, активация которой посредством *STK11* регулирует сигналы через TSC-комплекс (*tuberous sclerosis complex*). TSC-комплекс, в свою очередь, негативно регулирует mTOR путь проведения сигнала. Таким образом, потеря активности *STK11* приводит к активности mTOR-сигналов, что способствует повышению риска развития злокачественных опухолей.

данном синдроме начинают появляться с первых лет жизни. Интенсивность пигментных пятен постепенно начинает повышаться к подростковому возрасту, а потом, по мере повышения возраста, интенсивность снижается и иногда даже пигментные пятна исчезают полностью. Злокачественные опухоли могут развиваться как в органах желудочно-кишечного тракта, так и в экстраинтестинальных органах. В общем, при синдроме Peutz-Jeghers риск развития злокачественных опухолей повышается примерно в 15 раз, но еще выше у женщин (в 20 раз) благодаря тому, что при данном синдроме особенно чаще наблюдается рак молочной железы и гинекологических органов.

Лица с синдромом Peutz-Jeghers имеют очень высокий риск развития рака органов желудочно-кишечного тракта толстого кишечника (30-40%), желудка (25-30%), тонкого кишечника (12%). Высокий риск также наблюдается относительно рака молочной железы (50%), рака поджелудочной железы (35%), стромальных и эпителиальных опухолей яичника (20%), рака легкого (15%) и рака шейки матки (10%) в течение жизни больных. В целом, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 90% в течение их жизни. Несмотря на то, что синдром Peutz-Jeghers является полипозным синдромом тонкого кишечника, злокачественные опухоли развиваются чаще в толстом кишечнике, нежели в тонком.

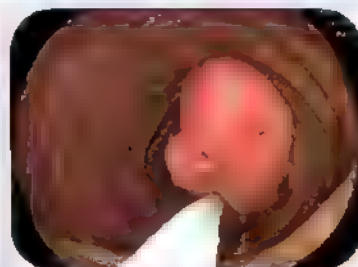
Риск рака тонкой кишки при синдроме Peutz-Jeghers выше примерно в более чем 500 раз по отношению к общему населению. Рак тонкой кишки развивается примерно у 2-13% больных в течение их жизни. Аденокарцинома тонкого кишечника может развиваться из гамартомы так же, как из аденомы.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций в определенных генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см. главы 12, 17). У 90% семей с синдромом Lynch II причиной данного расстройства являются наследственные мутации (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MLH1 (3p22.2)* и *MSH2 (2p21-p16.3)*. Мутации в гене *MSH6 (2p16.3)* составляют причину 7-10% случаев, *PMS2 (7p22.1)* – менее 5% синдрома Lynch II. Больные синдромом Lynch II имеют более высокий риск развития рака толстого кишечника, рака тела матки, карциномы яичников, рака желудка, рака поджелудочной железы, карциномы тонкой кишки и т.д.

Риск развития рака тонкой кишки повышается с возрастом, начиная с 40 лет. В возрасте 60 лет риск в 10 раз выше по отношению к возрасту 40 лет. У больных синдромом Lynch рак тонкой кишки примерно в 10% случаев наблюдается в возрасте моложе 30 лет. Риск развития рака



Характерные пигментные пятна в губах (больше на нижней губе) и оральная лейкокератозная оболочка у 1-летней больной синдромом Peutz-Jeghers. Матери и бабушке (с материнской линии) раньше поставлен диагноз синдром Peutz-Jeghers. Доступно по лицензии © BY 4.0 Mikami T et al. *J Med Cases*, 2011, 2: 265-267



Гамартomatозный полип тощей кишки у предыдущей больной при эндоскопии. У больной также были выявлены множественные гамартomatозные полипы в толстом кишечнике. Мать и бабушка больной имеют инвазивную тонкокишечную непроходимость в анамнезе благодаря полипам.



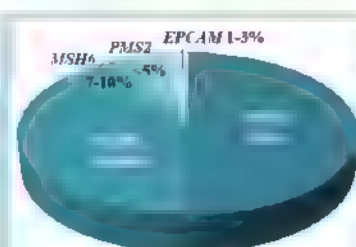
Peutz-Jeghers-тип (PJ-тип) гамартomatозный полип тощей кишки у предыдущей больной при патогистологическом исследовании.

тонкой кишки составляет 1-4% в течение жизни больных синдромом Lynch, и указанный риск примерно в 100 раз выше по отношению к общему населению. В более чем 30% случаев рак тонкой кишки может обнаружиться как первая злокачественная опухоль у соответствующих больных. Следует отметить, что больным синдромом Lynch рекомендуется регулярная эндоскопия для выявления желудочных и дуоденальных полипов, начиная с возраста 30 лет.

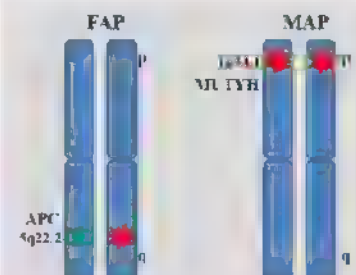
Синдром MUTYH-ассоциированного полипоза (MUTYH-associated polyposis syndrome MAP) представляет собой аутосомно-рецессивный синдром полипоза гастроинтестинального тракта (см. глава 17) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *MUTYH* (p34.1). Диагноз данного синдрома может ставиться после исключения синдрома семейного аденоматозного полипоза (*FAP familial adenomatous polyposis syndrome*) на основании соответствующих критериев. Поражение желудка полипозом не так часто, но полипоз двенадцатиперстной кишки наблюдается часто (17-25%), и он может перерождаться в рак. Примерно у 4% лиц с данным синдромом развивается рак двенадцатиперстной кишки в течение их жизни. Лица с данным синдромом также имеют выше риск развития рака толстого кишечника, желудка, молочной железы, яичника и мочевого пузыря.

Синдром ювенильного полипоза развивается в результате наследственных мутаций в генах *SMAD4* (18q21.1) и *BMPRIA* (10q23.2) и характеризуется развитием множественных гамартоматозных полипов по гастроинтестинальному тракту, в основном в возрасте до 20 лет. Ген *SMAD4* кодирует трансформирующий фактор роста β (TGF- β), ген *BMPRIA* – рецептор 1 A морфогенического протеина кости (*bone morphogenetic protein receptor 1 A*). Протеин *BMPRIA* является рецептором серин-треонин киназы 1-го типа (рецептор поверхности клеток), и мутация в соответствующем гене наблюдается у 20-25% больных синдромом ювенильного полипоза. Оба протеина участвуют в сигнальной трансдукции по пути TGF- β . Данный синдром представляет собой самый распространенный синдром гамартоматозных полипов, с которым рождается один из каждых 16 000-100 000 новорожденных (тип наследования аутосомнодоминантный). Большинство ювенильных полипов доброкачественные, но у 10-40% больных колоректальные и примерно у 20% желудочные гамартоматозные полипы могут перерождаться в рак в течение их жизни. Риск развития рака тонкого кишечника при данном синдроме точно не известен, так как данный синдром встречается нечасто. Механизм озлокачествления и генетические альтерации при малигнизации такие же, как при трансформации аденомы в рак. Следует отметить, что спорадический ювенильный полип у больных без связи с синдромом ювенильного полипоза не ассоциируется с высоким риском малигнизации.

Примерно в 1% случаев причину синдрома Lynch составляет наследственная делеция гена *EPCAM* (2p21), что приводит к инактивации гена *MSH2*.



Процентное соотношение случаев синдрома Lynch, которые развиваются в результате наследственных мутаций в разных генах семейства MMR



В отличие от FAP, для развития MAP необходима мутация в обоих аллелях (гомозиготная мутация) гена *MUTYH*

В отличие от яйцеклеток и сперматических клеток, все клетки организма имеют функционирующие гены *SMAD4* и *BMPRIA*

Выделяется три типа синдрома ювенильного полипоза по клиническому течению

1 тип – проявляется в младенчестве по всему гастроинтестинальному тракту и является самым тяжелым типом данного синдрома.

2 тип – характеризуется множественными полипами по всему гастроинтестинальному тракту.

3 тип – характеризуется полипами, ограничивающимися в толстом кишечнике

Кистозный фиброз развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций в гене *CFTR* (7q31.2) и является самым распространенным генетическим заболеванием (тип наследования — аутосомно-рецессивный) в Европе. Данное расстройство характеризуется нарушением транспорта иона Cl^- через слизистую оболочку. Больше чем 1000 мутаций могут происходить в гене *CFTR*, который ассоциируется с кистозным фиброзом. Самой распространенной мутацией в данном гене является F508, в результате чего недостает 508-ая аминокислота (фенилаланин) в белке *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), что характеризуется быстрым расщеплением данного белка. Такой аномальный белок не может достигать поверхности слизистой оболочки и транспортировать ионы Cl^- из клеток, так как данный белок функционирует как циклический АМФ-зависимый хлорный канал. В результате эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, панкреатический и желчные протоки, продуцируют густую слизь (ионы хлорида контролируют количество воды в секрете), что обтурирует дыхательные пути и соответствующие железы и вызывает характерные манифестации болезни. Таким образом, кистозный фиброз является болезнью, связанной с функцией экзокринных желез. Поэтому при данной болезни повреждается множество органов и систем, но в основном развиваются расстройства различного характера в респираторной и желудочно-кишечной системах.

Несмотря на то, что кистозный фиброз является болезнью, ограничивающей продолжительность жизни, примерно 80% соответствующих больных могут дожить до взрослого возраста с помощью современных методов лечения. Клиническое течение болезни более агрессивное у женщин. Наряду с многочисленными осложнениями различного характера со стороны желудочно-кишечного тракта, соответствующие больные имеют выше риск развития рака тонкой кишки.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака тонкой кишки

- ожирение
- высокий рост

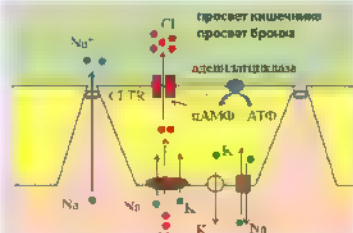
По данным соответствующих исследований, у лиц с ожирением риск развития рака тонкой кишки примерно в 2-8 раз выше.

По данным, лица с высоким ростом имеют на 20-60% выше риск развития рака тонкой кишки.

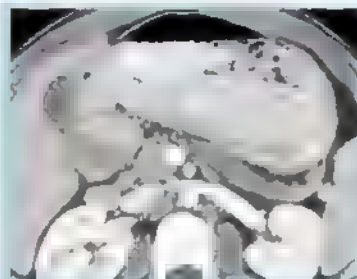
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака тонкой кишки

Не известны

Кистозный фиброз является самым распространенным наследственным заболеванием у светлокосых популяций. Один из каждых 20 людей является носителем соответствующего рецессивного гена. Заболеваемость данной болезнью достигает 30:100 000 у населения европеоидной расы в Европе и США. У латиноамериканцев и афроамериканцев заболеваемость составляет 10:100 000 и 5:100 000, соответственно. Самая низкая заболеваемость в США наблюдается у азиатскоамериканцев (3:100 000).



Схематическое изображение функции белка *CFTR*, который действует как АМФ-зависимый хлорный канал.



КТ-картина атрофии поджелудочной железы у 38-летнего мужчины с кистозным фиброзом. Заметна также нерегулярность панкреатического протока. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Gillespie C D. et al. *Int J Hepatol*, 2017, Article ID 5128760

Пути снижения риска развития рака тонкой кишки

Из-за низкой заболеваемости аденокарциномой тонкой кишки профилактические меры для снижения риска упомянутого рака не разработаны. Тем не менее, рекомендуется проведение некоторых мер для снижения данного риска:

- регулярная гастродуоденоскопия у больных синдромом семейного аденоматозного полипоза, синдромом MUTYH ассоциированного полипоза и синдромом Lynch, начиная с 30 лет;
- регулярное обследование больных синдромом Peutz-Jeghers, начиная с 18 лет с 2-3-летними интервалами;
- употребление достаточного количества овощей, фруктов и рыбных продуктов

ГЛАВА 17

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Рак толстого кишечника (колоректальный рак) включает в себя карциномы ободочной и прямой кишок и составляет примерно 10% всех злокачественных опухолей. Данная карцинома занимает 3-е место (3-е у мужчин и 2-е у женщин, по отдельности) среди всех злокачественных новообразований. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 1 880 725 (в 2012 – около 1 360 000) новых случаев рака толстого кишечника (в ЕС – 332 170). Каждый 14-й мужчина и каждая 19-я женщина имеет риск развития рака толстого кишечника в течение своей жизни.

Риск развития колоректального рака выше у мужчин по отношению к женщинам. 44% случаев рака толстого кишечника в Великобритании встречается у лиц в возрасте 75 лет и старше. Пик заболеваемости в упомянутой стране наблюдается в возрасте 85-89 лет.

Заболеваемость раком толстого кишечника наивысшая в Австралии, Новой Зеландии и Европе, низшая – в Африке и Южно-Центральной Азии. В большинстве развитых стран наблюдается легкое повышение заболеваемости раком толстого кишечника. В течение последних 20 лет заболеваемость колоректальным раком стабилизировалась во Франции и Австралии, снизилась в США. По отношению к азиатам и чернокожему населению у светкокожих людей заболеваемость раком толстого кишечника выше.

Примерно 9% случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на долю рака толстого кишечника. Данный рак занимает 2-е место по числу случаев смерти от злокачественных опухолей. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 915 880 (в 2012 г. – около 693 900) случаев смерти от рака толстого кишечника (в ЕС – 153 417).

Существует 10-кратная разница между показателями заболеваемости в странах с наивысшей и низшей заболеваемостью колоректальной карциномой, что свидетельствует о том, что в развитии рака толстого кишечника основную роль играют факторы внешней среды. Заболеваемость у мигрантов отражает факторы, связанные со страной их проживания, нежели со страной происхождения.

Риск рака толстого кишечника особенно заметно повышается в определенных регионах – в Западной Азии (особенно в Кувейте и Израиле) и Восточной Европе (в Чешской Республике, Словакии), где заболеваемость данной карциномой исторически была низкой.

В развитых странах наблюдается снижение смертных случаев благодаря стабилизации (или снижению) заболеваемости данной карциномой, скринингу и повышению случаев полипэктомии. В некоторых странах – в Чили, Бразилии и России наблюдается повышение смертных случаев от данной опухоли, в основном ввиду повышения заболеваемости.

Аденокарцинома является основным гистологическим вариантом рака толстого кишечника и наблюдается в 97% случаев. Две трети случаев рака толстого кишечника развивается в левой половине данного органа, и в 3% случаев рака толстого кишечника опухоль бывает мультицентричной. Риск второго первичного рака толстого кишечника повышается на 1% на каждый год после диагноза колоректальной карциномы.

Факторы риска для развития рака толстого кишечника

- употребление много обработанного и красного мяса
- диета, богатая холестерином
- недостаточное количество волокнистых продуктов в пищевом рационе
- регулярный прием алкоголя
- курение
- работа, связанная с индустрией или эксплуатацией асбеста
- инфекция *Schistosoma japonicum*

Употребление большого количества обработанного мяса классифицируется МАИЗО, МФИЗО, ААИЗО как одна из причин рака толстого кишечника, *большого количества красного мяса* как вероятная причина. Примерно 21% случаев рака толстого кишечника связывается с употреблением большого количества обработанного и красного мяса. Риск рака толстого кишечника повышается на 10-50% на каждые 25-50 г употребленного за день обработанного мяса, на 20-30% – на каждые 100-120 г употребленного за день красного мяса. Риск развития villous полипа, который является облигатным предраковым новообразованием, повышается на 23% при употреблении красного мяса в большом количестве. При приготовлении мяса при высокой температуре (в виде жаренного) и на огне (в виде гриля, шашлыка и барбекю) образуются гетероциклические амины, которые считаются канцерогенными веществами для эпителия толстого кишечника.

Диета, богатая животными жирами (следовательно, богата холестерином) повышает риск развития рака толстого кишечника. Данная ассоциация может объясниться тем, что холестерин является прекурсором желчных кислот, представляющих собой важный компонент содержимого желчи. Вторичные желчные кислоты одновременно являются канцерогеном для слизистой оболочки толстого кишечника. Таким образом, желчные кислоты имеют амфипатическую природу. Другими словами, несмотря на то, что желчные кислоты в физиологических концентрациях участвуют в эмульсификации и переваривании жиров, *вторичные желчные кислоты*, в высоких физиологических концентрациях, вызывает оксидативно-нитрозативный стресс, повреждение ДНК и мутацию в колоноцитах. При длительном подвергании воздействию вторичных желчных кислот может происходить нестабильность генома, развитие резистентности к апоптозу и, в конце концов, развитие рака. Диета, богатая жирами (западного типа), повышает содержание желчных кислот в просвете толстого кишечника, тем самым может повышать риск развития рака толстого кишечника.

Несмотря на то, что употребление большого количества красного мяса классифицируется МАИЗО в 2А группе канцерогенных агентов, точные механизмы, связанные с этим фактором и способствующие повышению риска рака толстой кишки, до конца не ясны. Среди возможных механизмов упоминаются образование гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и нитрозосоединений. Это объясняется тем, что для приготовления мяса требуется высокая температура и при такой температуре образуются упомянутые химические соединения. Нитрозосоединения образуются из гемов, содержащегося в красном мясе. Несмотря на эти объяснения, есть контраргументы, которые могут опровергнуть указанные объяснения.

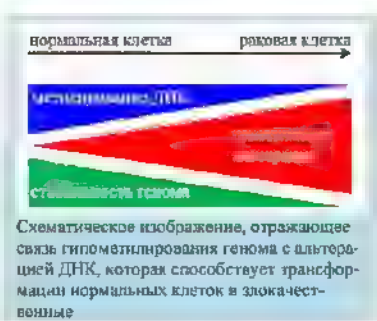
По существу, желчные кислоты функционируют как физиологический детергент и регулятор интестинального эпителиального гомеостаза. Первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая кислоты) образуются из холестерина в печени, конъюгируют с глицином или таурином и экскретируются в составе желчи в интестинальный тракт. 90-95% желчных кислот всасывается в терминальном отделе тонкого кишечника и транспортируется в печень. Последний процесс называется *интестинальной циркуляцией желчных кислот*. Поступившие в просвет толстого кишечника 5-10% желчных кислот деконъюгируются и в дальнейшем превращаются во вторичные желчные кислоты (*в дезоксихолевую и литохолевую кислоты*) под влиянием энзимов микрофлоры толстого кишечника.

Недостаточное количество волокнистых продуктов питания (зерна, фруктов и некрахмалистых овощей) классифицируется МАИЗО в качестве факторов, играющих роль в развитии рака толстого кишечника. Это объясняется ролью двух факторов, содержащихся во фруктах и овощах. Раньше это связывалось только с целлюлозой, содержащейся в растительных пищевых продуктах, которая имеет стимулирующий эффект в моторике кишечника, тем самым уменьшает контакт канцерогенов, существующих в содержимом толстого кишечника, с эпителием данного органа. Кроме того, целлюлоза имеет высокую гидрофильную активность, и упомянутое свойство способствует повышению объема кишечного содержимого, вследствие чего снижается концентрация канцерогенов, существующих в кишечном содержимом. В дальнейшем выяснилось, что это еще сильнее связано с фолатами, которые поступают в организм, в основном в составе растительных продуктов. При дефиците фолатов в организме, следовательно, в клетках происходит гипометилирование ДНК, так как фолаты являются одним из основных источниками метильной группы при синтетических процессах в клетках. Гипометилирование ДНК приводит к развитию микросателлитной нестабильности (и других эпигенетических альтераций), которая является своеобразной формой мутации, что способствует колоректальному канцерогенезу.

Регулярный прием алкогольных напитков классифицируется МАИЗО, МФИЗО, ААИЗО как одна из причин рака толстого кишечника. Риск рака толстого кишечника повышается на 7% на каждую принятую единицу (10 г) алкоголя в день. Примерно 11% случаев рака толстого кишечника связывается с регулярным приемом алкоголя. Риск аденомы толстого кишечника, которая является предраковым новообразованием, повышается на 27% при регулярном приеме 3 единиц (30 г) алкоголя в день. Существует мнение, что прием 30 г алкоголя является порогом для повышения риска рака толстого кишечника.

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака ободочной и прямой кишок. Примерно 8% случаев рака толстого кишечника связывается с курением. Риск рака толстого кишечника примерно на 20% выше у курящих людей. Уровень риска зависит от числа выкуренных в день сигарет и от продолжительности «стажа» курения. Риск развития аденоматозного полипа толстого кишечника, который является облитатным предраковым новообразованием, повышается в 2 раза у курящих людей.

Работа, связанная с индустрией или эксплуатацией асбеста, классифицируется МАИЗО как возможная причина



В норме в организм человека поступают 50 ммоль метильной группы, 30 ммоль из которых поступают в составе холина, 10 ммоль метионина, остальные в составе фолиевой кислоты. При недостатке холина в диете нужна организация метильной группы компенсируется фолиевой кислотой, и наоборот. Снабжение ДНК метильной группой важно для метилирования цитозина в CpG-островках (cytosines that precede guanines), которые находятся в промоторах генов (60% CpG-островков находится в промоторах генов). В отличие от цитозина в других регионах ДНК большинство нуклеотидов цитозина в CpG-островках (в промоторах генов) метилируется, для того чтобы регрессировать экспрессию соответствующих генов. Другими словами, в норме 80% цитозина в CpG-островках и 10% в ДНК бывают в метилированном состоянии. Метилирование CpG-островков также важно для предотвращения хромосомной нестабильности.

По данным, алкоголь вызывает дефицит фолатов в организме, что приводит к гипометилированию ДНК (см. ниже). Примерно у 80% людей с хроническим алкоголизмом обнаруживается низкий уровень фолатов в крови (у 44% с тяжелым дефицитом).

на рака толстого кишечника. Риск данного рака у соответствующих людей повышается значительно

Инфекция паразитом *Schistosoma japonicum* классифицируется МАИЗО как одна из причин рака толстого кишечника. Есть данные о том, что у лиц с данным паразитом в анамнезе риск развития рака толстого кишечника повышается в 3-8 раз. Как отмечено в предыдущих разделах, примерно 18% всех случаев злокачественных опухолей связывается с инфекцией, в том числе 0.1% приписывается инфекции *S. japonicum*.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака толстого кишечника

- аденомы толстого кишечника
- воспалительные заболевания кишечника
- ожирение

В отличие от других полипов (гиперпластического, воспалительного, ретенционного) толстого кишечника, *аденоматозные полипы* имеют очень высокий риск (100%) озлокачествления. Аденоматозные полипы (аденомы) могут развиваться как в результате наследственных расстройств (см. ниже), так и спорадически благодаря воздействию факторов окружающей среды. Аденома толстого кишечника делится на три гистологических варианта: *трубчатый (тубулярный) полип*, *ворсинчатый (виллозный) полип* и *тубуловиллозный полип (смешанный вариант)*. Все три варианта аденомы толстого кишечника, независимо от причины его возникновения, почти во всех случаях подвергаются злокачественной трансформации. Темп озлокачествления выше при виллозной и тубуловиллозной аденомах, ниже при трубчатом варианте.

В отличие от наследственных аденом (аденом, развивающихся при наследственных синдромах), спорадические аденоматозные полипы редко наблюдаются у лиц моложе 40 лет. Спорадические аденомы чаще всего обнаруживаются у людей старше 60 лет и чуть чаще у мужчин. Аденоматозные полипы чаще наблюдаются в левой половине толстого кишечника.

Аденомы толстого кишечника медленно, но неуклонно увеличиваются в размерах. Иногда маленькие аденомы могут регрессировать спонтанно. Темп роста аденомы и потенциал малигнизации зависят от гистологической структуры (гистологического варианта), размера и конформации полипа. Чем больше размер аденомы, тем выше риск малигнизации. Виллозные аденомы малигнизируются с наибольшим темпом. 2-3% тубулярных полипов могут малигнизироваться в течение 5 лет, 8-10% – в течение 10 лет, примерно 25% – в течение 20 лет. Данный процент намного

Минифашия *S. japonicum* является эндемической проблемой в юго-восточных провинциях Китая, на Филиппинах и в определенной части Индонезии. Люди заражаются данным глистом в связи с бытовой и профессиональной деятельностью (особенно в связи с рыболовством и сельским хозяйством). Главным резервуарным хозяином являются буйволы (хотя 45 видов разных животных заражаются данным глистом), промежуточным – улитки *Oncomelania*. По приблизительным оценкам, только в Китае в 2003 г. около 841 000 людей были заражены *S. japonicum*.

Примерно 70% полипов, удаленных при колоноскопии, демонстрируют аденоматозный гистовариант, 75-85% которых тубулярный, 10-25% тубуловиллозный (виллозный компонент <75%) и 5% – виллозный (виллозный компонент >75%) гистоструктуры.



Большая тубуловиллозная аденома толстого кишечника.

Примерно у 30% лиц с аденомой дистального отдела толстого кишечника существуют аденоматозные полипы и в правой половине данного органа. Поэтому при обнаружении аденом в прямой и сигмовидной кишке во время ректоскопии или сигмоидоскопии рекомендуется проведение тотальной колоноскопии, чтобы не пропустить аденомы в правой половине толстого кишечника.

больше для аденом тубуловиллозной и villозной гистоструктуры

Больные воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифическим язвенным колитом или болезнью Crohn) имеют на 70% выше риск развития рака толстого кишечника по отношению к общему населению. Уровень риска зависит от продолжительности заболевания. Так, при продолжительности указанных заболеваний более 20 лет риск развития рака толстого кишечника достигает 5%. Около 20% больных язвенным колитом с длительным анамнезом могут развивать первично множественные очаги карциномы толстого кишечника (синхронно или метасинхронно).

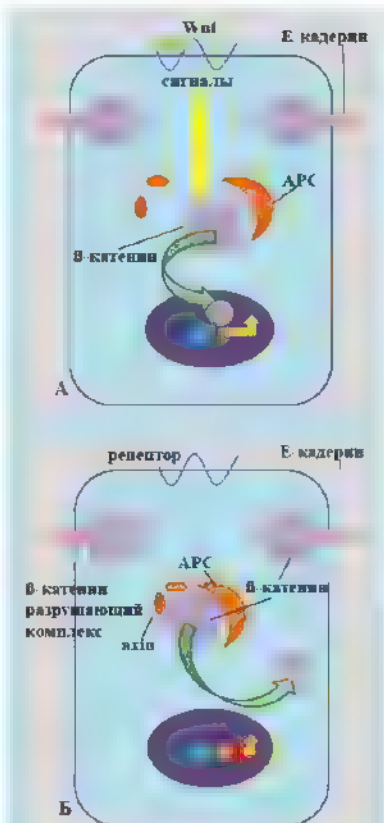
Ожирение МФИЗО и ААИЗО классифицируется как одна из причин рака толстого кишечника (см. ниже).

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака толстого кишечника

По данным, в развитии примерно 35% случаев рака толстого кишечника играют роль наследственные факторы. Нижеследующие наследственные расстройства способствуют развитию рака толстого кишечника

- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром Peutz-Jeghers
- синдром Lynch
- синдром MUTYH-ассоциированного полипоза
- синдром ювенильного полипоза
- синдром наследственного смешанного полипоза
- синдром RNF43-ассоциированного зубчатого полипоза
- синдром пурфиридин полимеразы-ассоциированного полипоза
- синдром NTHL1-ассоциированного полипоза
- синдром Cowden
- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- наследственные мутации в гене *CHN2*
- синдром Bloom
- анемия Diamond-Blackfan
- атаксия телангиэктазия
- синдром Li-Fraumeni
- синдром неймегенского повреждения

Синдром семейного аденоматозного полипоза характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике. Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутомомно-доминантный) в гене *APC* (5q22.2). Упомянутый ген кодирует белок APC, который действует как супрессор опухолевого роста. Функция данного белка до конца не выяснена, но предполагается, что он участвует в распо-

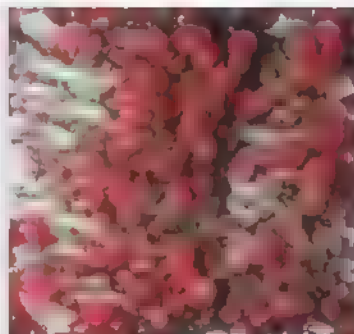


Изображение, иллюстрирующее участие APC в деградации β-катенина, который является важным звеном Wnt-сигнального пути. А - передача экстрацеллюлярного сигнала в ядро по Wnt-сигнальному пути. В - состояние клетки при отсутствии сигнала по Wnt-сигнальному пути.

ложении хромосомов по должной линии при метафазе. Кроме того, протеин APC участвует в деградации β-катенина после передачи сигналов в ядро посредством Wnt-сигнального пути. Было обнаружено больше 700 мутаций в гене APC, большинство которых приводит к синтезу короткой, нефункциональной версии протеина APC. Синдром семейного аденоматозного полипоза развивается благодаря мутации в среднем участке гена APC между кодонами 1250-1464. Такой короткий протеин не может супрессировать неконтролируемое деление клеток, что приводит к развитию аденоматозных полипов толстого кишечника, которые в дальнейшем перерождаются в рак. Примерно один из каждых 7 000-10 000 новорожденных рождается с данным синдромом. Одна треть случаев упомянутого синдрома появляется спорадически, что объясняется постзиготической (*de novo*) мутацией в гене APC. При данном синдроме толстый кишечник поражается множественными аденоматозными полипами в 100% случаев. Аденоматозный полипоз обнаруживаются к возрасту 10 лет в 15% случаев, к возрасту 15 лет – в 50% случаев, к возрасту 20 лет – в 75% случаев. Чаще всего поражается левая половина толстого кишечника, и прямая кишка всегда вовлекается в процесс. Число полипов колеблется от сотни до несколько тысяч, и иногда пораженный участок толстого кишечника имеет вид «полипного ковра». Клинические манифестации синдрома проявляются в 3-4-м десятилетии жизни. Все аденоматозные полипы при данном синдроме могут перерождаться в рак в течение 20 лет. Другими словами, 100% больных имеют риск развития рака толстого кишечника в возрасте 35-45 лет, если не получают адекватное лечение. Средний возраст больных при обнаружении полипоза составляет в среднем 16 лет, при обнаружении рака толстого кишечника – 39 лет. Примерно в 50% случаев синхронно или метасторонно развиваются множественные карциномы в толстом кишечнике. Профилактическая тотальная колектомия показана больным данным синдромом.

У лиц с наследственными мутациями в гене APC также есть склонность развивать аденому желудка и полипы фундальных желез желудка, в 81-93% случаев. У лиц с данным синдромом риск развития рака желудка в 7-10 раз выше по отношению к общему населению. У 4-12% больных синдромом семейного аденоматозного полипоза развивается периапулярная карцинома или рак двенадцатиперстной кишки. Гепатобластома у детей с данным синдромом обнаруживается в 1-2% случаев. Больные с наследственными мутациями в гене APC также имеют большой риск (2-12%) развития папиллярного рака щитовидной железы.

У лиц с данным синдромом обнаруживается также врожденная гипертрофия ретикулярного пигментного эпителия. Одной из экстраintestinalных манифестаций синдрома семейного аденоматозного полипоза является разви-



Полипоз толстого кишечника (в виде «полипного ковра») при синдроме семейного аденоматозного полипоза (вид на резектате). Доступно по лицензии CC BY 2.0: Half E. et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2009, 4: 22-44

Есть данные о том, что синдром семейного аденоматозного полипоза также может развиваться в результате наследственных гомозиготных мутаций в гене MSH3 (3q14.1). Данный синдром обозначается как синдром семейного аденоматозного полипоза-4 и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Протеин, кодируемый данным геном, является компонентом пострепликационной MMR-системы ДНК и вместе с MSH2 формирует MutS-бета, которое, связываясь с участками ошибочно спаренных нуклеотидов, запускает репарацию ДНК.

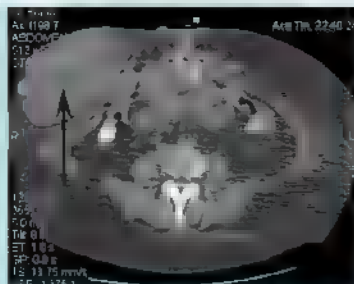
Рак щитовидной железы в случаях синдрома семейного аденоматозного полипоза наблюдается в основном у женщин (в 94% случаев) моложе 30 лет и в папиллярной дифференциации с мультифокальным повреждением. У женщин с наследственными мутациями в гене APC рак щитовидной железы наблюдается в 160 раз чаще по отношению к общему женскому населению. Следует отметить, что папиллярный рак при наследственных мутациях в гене APC бывает в своеобразном варианте – в варианте *ремедио-медулярного рака*, который почти исключительно наблюдается при указанном генетическом расстройстве и характеризуется более благоприятным прогнозом.

тие аденом надпочечников (в 3-4 раза чаще по отношению к общему населению). По данным, в 7-13% случаев данного синдрома обнаруживается аденома надпочечника. Больные синдромом семейного аденоматозного полипоза имеют в 1 000 раз выше риск развития десмоидной опухоли (синдром Gardner). Примерно 20% соответствующих больных развивают десмоидную опухоль в течение своей жизни.

Следует отметить, что, в зависимости от характера мутаций в гене *APC*, синдром семейного аденоматозного полипоза может проявиться в виде синдрома Gardner, синдрома Turcot или синдрома разреженного аденоматозного полипоза толстого кишечника (*attenuated familial adenomatous polyposis* – *AFAP*). При синдроме Gardner (тип наследования

аутосомно-доминантный) аденоматозный полипоз толстого кишечника сочетается с остеомами (чаще всего в челюстной кости и скуловой кости), дентальными патологиями и мягкоткаными опухолями. Десмоид, который представляет собой редкую мягкотканую опухоль, при синдроме Gardner чаще всего наблюдается в животе. Синдром Turcot (тип наследования – аутосомно-рецессивный) характеризуется тем, что аденоматозный полипоз толстого кишечника сочетается с опухолями центральной нервной системы (особенно с медуллобластомой и глиобластомой). При синдроме разреженного аденоматозного полипоза толстого кишечника (тип наследования – аутосомно-доминантный) полипы в толстом кишечнике встречаются не так густо (среднее число полипов 30-35), как при классическом синдроме семейного аденоматозного полипоза. Следует отметить, что синдром разреженного аденоматозного полипоза толстого кишечника развивается при мутации в терминальном участке гена *APC*. По сравнению с синдромом семейного аденоматозного полипоза при синдроме разреженного аденоматозного полипоза полипоз и рак толстого кишечника обнаруживается в позднем возрасте. Так, при последнем синдроме полипоз обнаруживается в среднем в возрасте 46 лет, рак – в возрасте 54 лет.

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3). Данный синдром наследуются по аутосомно-доминантному типу и примерно 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейного анамнеза. Ген *STK11* (serine/threonine kinase 11) также называется геном *LKB1* (liver kinase B1). Данный ген обеспечивает инструкцию при синтезе специального энзима – серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста. Следует отметить, что мутация в гене *STK11* не является предпосылкой для данного синдрома, так как мутация в упомянутом гене обнаруживается в среднем в 70% (65-95%) случаев синдрома Peutz-Jeghers. По данным, один из каждых 80 000-200 000 новорожденных рождается с данным синдромом. Примерно в более чем одной трети



КТ картина множественных десмоидных опухолей (брюшной стенки справа и молочной железы) у 40-летней больной синдромом Gardner. У больной в анамнезе тотальная проктоколэктомия по поводу аденоматозного полипоза толстого кишечника. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Bhamra P K. et al. *World J Surg Oncol*, 2006, 4: 96-99



Рентгенологическая картина остеомы левого угла нижней челюсти у 37-летнего больного синдромом Gardner. У больного в анамнезе тотальная проктоколэктомия по поводу аденоматозного полипоза толстого кишечника. Мать больного умерла от рака толстого кишечника в возрасте 39 лет, отец больного и дядя матери больного по отцовской линии тоже скончались от данного рака. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Rekk N M. et al. *Case Rep Med* 2010, Article ID 682681

случаев синдром появляется спорадически, что объясняется постзиготической (*de novo*) мутацией в гене *STK11*.

Синдром Peutz-Jeghers характеризуется гамартоматозным полипозом гастроинтестинального тракта (особенно проксимального отдела тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи и слизистой оболочки и высоким риском развития злокачественных опухолей определенных типов (см. глава 21). Гамартоматозные полипы при данном синдроме в 95% случаев обнаруживаются в тонком кишечнике (чаще всего в тощей кишке), в 30-40% случаев в толстом кишечнике, в 25-30% случаев в желудке. Следует отметить, что гамартоматозные полипы, ассоциированные с синдромом Peutz-Jeghers, имеют характерную дольчатую поверхность.

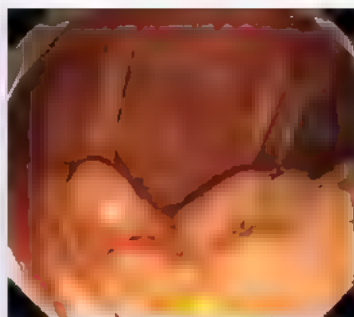
Злокачественные опухоли могут развиваться как в органах гастроинтестинального тракта, так и в экстраинтестинальных органах. В общем, при синдроме Peutz-Jeghers риск развития злокачественных опухолей повышается примерно в 15 раз, но еще выше у женщин (в 20 раз), так как при данном синдроме особенно чаще наблюдается рак молочной железы и гинекологических органов.

Примерно у 45% больных синдромом Peutz-Jeghers развивается злокачественная опухоль или они умирают от злокачественных новообразований к возрасту 57 лет, 85% к возрасту 70 лет. Средний возраст больных при обнаружении злокачественного новообразования составляет примерно 42 года. При синдроме Peutz-Jeghers чаще всего развивается рак толстого кишечника (40%), который сопровождается раком молочной железы (35-40%). Лица с синдромом Peutz-Jeghers также имеют выше риск развития рака других гастроинтестинальных и экстраинтестинальных органов – поджелудочной железы (35%), желудка (30%), тонкого кишечника (12%), шейки матки (10%), легкого (15%) и стромальных и эпителиальных опухолей яичника (20%) в течение своей жизни.

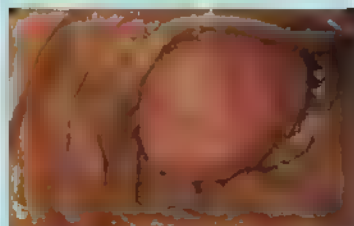
В целом, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 90% в течение их жизни. Как указано выше несмотря на то, что синдром Peutz-Jeghers является полипозным синдромом тонкого кишечника, злокачественные опухоли развиваются чаще в толстом кишечнике, нежели в тонком.

Клинические и эндоскопические признаки синдрома Peutz-Jeghers в одной трети случаев могут проявляться в возрасте до 10 лет. В половине случаев клинические проявления наблюдаются в возрасте до 20 лет.

Синдром *Lynch* развивается в результате наследственных мутаций в генах *MMR* (*mismatch repair*) и также называется синдромом наследственного непалилозного колоректального рака (тип наследования – аутосомно-доминантный). Набор генов *MMR* состоит из следующих генов



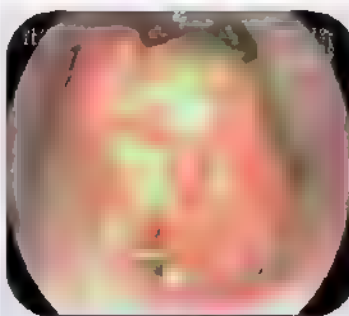
Гамартоматозный полип селезеночного угла толстого кишечника у 44-летней больной синдромом Peutz-Jeghers. Патогистологическое исследование подтвердило гамартоматозный полип с очагом аденокарциномы на фоне аденомы, местами с гиперпластическим компонентом. У больной также характерные гиперпигментации на ладонях, подмышках и слизистой оболочке щек. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Miyahara K. et al *Clin J Gastroenterol*, 2019, <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01080-9>



Пигментные пятна на губах (А) у 24-летней женщины с синдромом Peutz-Jeghers. У больной был выявлен полип тощей кишки (Б) вследствие чего развилась извращенная непроходимость. С разрешения: Kishnan V et al *Singapore Med J*, 2015, 56: 81-86

MLH1 (3p22.2), *MLH3* (14q24.3), *MSH2* (2p21-p16.3), *MSH6* (2p16.3), *PMS1* (2q32.2) и *PMS2* (7p22.1) Упомянутые гены локализируются в разных хромосомах и кодируют соответствующие белки, комплексы которых играют важную роль при восстановлении дефекта ДНК при репликации. Различают синдром *Lynch I* и *Lynch II*. В отличие от синдрома *Lynch I*, при синдроме *Lynch II*, помимо карциномы толстого кишечника, повышается и риск развития других злокачественных опухолей. Следует отметить, что второе название синдром наследственного непוליозного коло-ректального рака отражает суть данного расстройства не совсем корректно, так как у 30% больных синдромом *Lynch* обнаруживаются аденоматозные полипы толстого кишечника. Аденоматозные полипы у больных синдромом *Lynch* обнаруживаются в более молодом возрасте и в большем размере. Наряду с этим, темп перерождения аденоматозных полипов толстого кишечника в рак при синдроме *Lynch* выше, чем при спорадических аденоматозных полипах. Другими словами, аденоматозные полипы при синдроме *Lynch* имеют более агрессивное клиническое течение. Несмотря на то, что рак толстого кишечника при данном синдроме в основном наблюдается в правой половине толстого кишечника, аденоматозные полипы могут обнаруживаться во всех отделах данного органа. Рак толстого кишечника развивается у 35-80% больных синдромом *Lynch* в течение их жизни. При данном синдроме рак толстого кишечника у мужчин наблюдается примерно в 2 раза, чем у женщин (соответственно, 74-100% и 30-54%). Следует отметить, что 2-4% случаев рака толстого кишечника связано с синдромом *Lynch*.

Как сказано выше, при синдроме *Lynch II*, наряду с карциномой толстого кишечника, повышается и риск для развития определенных интестинальных и экстраинтестинальных злокачественных опухолей. Рак тела матки при синдроме *Lynch II* является «дежурной карциномой» и развивается у 60% соответствующих лиц. Рак желудка является третьей самой частой злокачественной опухолью после рака толстого кишечника и эндометрия при синдроме *Lynch II* и наблюдается у 11-19% соответствующих больных. Кроме упомянутых злокачественных новообразований, больные синдромом *Lynch II* имеют выше риск развития рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичника и т.д. Следует отметить, что одним из вариантов синдрома *Lynch II* являются синдром *Turcot* (тип наследования ауто-сомно-рецессивный) и синдром *Muir-Torre* (тип наследования ауто-сомно-доминантный). Синдром *Turcot* развивается в результате наследственных мутаций в генах *APC*, или *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (см. главы 2, 34), синдром *Muir-Torre* — *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*,

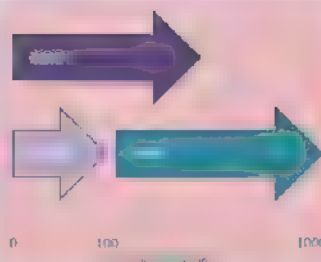


Гигантский аденоматозный полип сигмовидной кишки у 2-летнего мальчика с синдромом *Turcot*. У больного синхронно была обнаружена интракеребральная кистозная опухоль (плеоморфная астроцитома) в правой теменной области (см. главы 2). С разрешения: Ozzerov S.S. et al. N. N. Burdenko J. Neurosurg, 2013, 3: 46-49.

Синдром Muir-Torre является редким (в литературе до сих пор описано около 200 случаев) наследственным синдромом, который представляет собой фенотип синдрома *Lynch* и характеризуется сочетанием множественных кожных новообразований (эпителиомы и аденомы сальных желез, керато-акантомы, рака сальных желез, БКР с дифференциацией сальных желез, ЛКР) с висцеральными злокачественными опухолями, особенно карциномой толстого кишечника. Это состояние связано с наследственным дефектом в одной копии генов *MMR*, которое приводит к микросателлитной нестабильности. 2 основных *MMR* белков (*MLH1* и *MSH2*) вовлечены в процесс. Приблизительно в 70% случаев опухолей, связанных с синдромом *Muir-Torre*, ассоциируются с микросателлитной нестабильностью. Средний возраст больных синдромом *Muir-Torre*, когда проявляются клинические признаки, составляет 53 года. Сочетание висцеральных карцином (интестинальной карциномы, тела матки, яичника, гангиоуринарных органов), характерных для синдрома *Lynch*, с новообразованиями сальных желез, является основным критерием синдрома *Muir-Torre*. Следует отметить, что новообразование сальных желез ниже шеи реально указывает на синдром *Muir-Torre*. Несмотря на то, что кожные признаки синдрома *Muir-Torre* обычно появляются позже, чем висцеральные, иногда первые могут появиться раньше.

Синдром MUTYH-ассоциированного полипоза (*MUTYH associated polyposis syndrome MAP*) представляет собой аутосомно-рецессивный синдром интестинального полипоза. Синдром развивается в результате наследственных мутаций в гене *MUTYH* (1p34.1). Указанный ген обеспечивает инструкцией при синтезе фермента MYH-глюкозилазы, который является компонентом системы базовой эксцизионной репарации (*base excision repair BER*) и участвует при восстановлении ДНК, поврежденной в результате окисления, дезаминирования и алкилирования (см. глава 22). При данном синдроме, как при синдроме семейного аденоматозного полипоза, развиваются множественные аденоматозные (возможны, и сидчие зубчатые) полипы в толстом кишечнике, но, в отличие от последнего, при синдроме *MUTYH*-ассоциированного полипоза число полипов небольшое – менее 100. Несмотря на это, может обнаруживаться и более 100 полипов при указанном синдроме. Наряду с этим, полипоз толстого кишечника при данном синдроме обнаруживается в молодом возрасте, как при семейном аденоматозном полипозе. Рак толстого кишечника при синдроме *MUTYH*-ассоциированного полипоза обычно развивается к возрасту 60 лет. Следует отметить, что при синдроме *MUTYH*-ассоциированного полипоза рак толстого кишечника развивается в более проксимальных отделах по отношению к синдрому семейного аденоматозного полипоза. Диагноз данного синдрома может ставиться после исключения синдрома *FAP* на основании соответствующих критериев. При синдроме *MUTYH*-ассоциированного полипоза поражение желудка полипозом нечасто (11%), но полипоз двенадцатиперстной кишки наблюдается часто. Лица с данным синдромом имеют выше риск развития рака (40-100%) в аденоматозного полипоза толстого кишечника (в 20-100 раз), мочевого пузыря (в 7-19 раз), яичника (в 5-17 раз), двенадцатиперстной кишки (4-5%), желудка (2%) и, вероятно, молочной железы и тела матки.

Синдром ювенильного полипоза развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *BMPRIA* (10q23.2) или *SMAD4* (18q21.2) и характеризуется развитием множественных ретенционных полипов в желудочно-интестинальном тракте, в основном в толстом кишечнике в детстве и в юношеском возрасте. Ген *BMPRIA* обеспечивает инструкцией при синтезе белка *BMPRIA* (*bone morphogenetic protein receptor 1*), который участвует в трансдукции экстрацеллюлярных сигналов в ядро клетки путем связывания лигандами *TGF-β* (*transforming growth factor beta*) сигнального пути. Ген *SMAD4* кодирует *SMAD4* белок, который является частью сигнального пути *TGF-β*. Белки *BMPRIA* и



Изображение, отражающее число аденом в толстом кишечнике при разных полипозных синдромах.
MAP – *MUTYH-associated polyposis* (*MUTYH-ассоциированный полипоз*),
AFAP – *attenuated familial adenomatous polyposis* (*разреженный семейный аденоматозный полипоз*),
FAP – *familial adenomatous polyposis* (*семейный аденоматозный полипоз*)

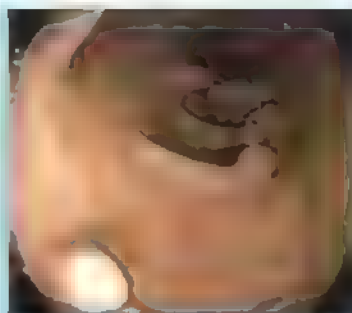


Схематическое изображение гистологической разности в строении гамарматозных полипов при синдроме ювенильного полипоза (А) и синдроме Peutz-Jeghers (Б). В отличие от первого, полипы Peutz-Jeghers имеют разветвленную мышечную пластинку слизистой оболочки.

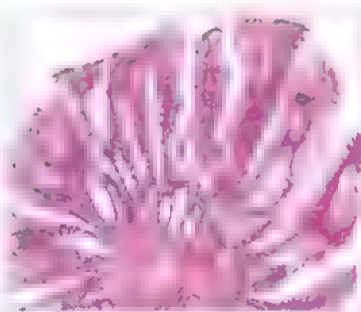
Наследственные мутации в генах *BMPRIA* и *SMAD4* обнаруживаются только в 50% семей с синдромом ювенильного полипоза. Спорадические ювенильные полипы могут обнаруживаться у 2% детей, и должна исключаться связь с упомянутым синдромом, так как клиническое течение последнего совсем другое. Важно отметить, что термин «*ювенильный*» означает гистологическую структуру, а не возраст больного, в котором могут обнаруживаться указанные полипы. Ювенильные полипы могут наблюдаться в любом возрасте.

SMAD4 действуют вместе для активирования специальных генов, которые контролируют рост и деление клеток. Один из 16 000-100 000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. Полипы типично появляются в возрасте до 20 лет. Число полипов варьируется от небольшого количества до нескольких сотен. Гистологически ювенильные полипы – гамартоматозные и имеют нормальный эпителий с плотной стромой, гладкую поверхность с расширенными и наполненными слизью железами на собственной пластинке слизистой оболочки. Полипы могут вызывать абдоминальную боль, диарею и кровотечение. Приблизительно в 15% случаев наблюдается интестинальная мальротация (заворот кишечника), расстройство сердца или мозга, дефект дна полости рта, полидактилия, расстройства гениталий или мочевого тракта. Были описаны три клинических варианта синдрома ювенильного полипоза: *ювенильный полипоз раннего детства*, *генерализованный ювенильный полипоз* и *ювенильный полипоз толстого кишечника*. Ювенильный полипоз раннего детства характеризуется полипами по всему желудочно-кишечному тракту в раннем детстве. Этот вариант ювенильного полипоза – самая тяжелая форма по клиническому течению и сопровождается неблагоприятными последствиями. Дети с ювенильным полипозом с раннего детства страдают от диареи и развивают протеин-теряющую энтеропатию, что ведет к кахексии. При генерализованном ювенильном полипозе полипы наблюдаются по всему желудочно-кишечному тракту. При третьем варианте – при ювенильном полипозе толстого кишечника полипы развиваются исключительно в толстом кишечнике. У 50-60% больных синдромом ювенильного полипоза развивается рак органов желудочно-кишечного тракта в течение их жизни, в основном от толстого кишечника.

Синдром наследственного смешанного полипоза представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций в гене *GREM1* (15q13.3). Данный ген кодирует собственный протеин – один из членов семьи антагонистов костного морфогенетического протеина (*BMP* – *bone morphogenetic protein*), тем самым играет роль в регуляции органогенеза и тканевой дифференциации. Синдром наследственного смешанного полипоза в основном наблюдается у ашкеназских евреев. Упомянутый синдром характеризуется развитием множественных и смешанных полипов (обычных аденом, Peutz-Jeghers-типа гамартоматозных полипов, ювенильных полипов, зубчатых полипов) в толстом кишечнике без других манифестаций вне толстого кишечника. Данный синдром также характеризуется значительным повышением риска развития колоректального рака.



Множественные (>80) полипы на ножке (и сидячие полипы) толстой кишки у 8-летнего больного синдромом ювенильного полипоза. У больного отсутствует данное расстройство в семейном анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Ahmed A., Alsaleem B. *Case Rep Pediatr*, 2017, 5321860



Патоморфологический вид классического зубчатого полипа. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Rosty Ch. et al. *Pathol Res Int*, 2014 (4), Article ID 157073

Термин «зубчатый» отражает плодотворный вид гриппа при патоморфологическом исследовании полипа. Сидящие зубчатые аденомы обнаруживаются у 2% людей, прошедших скрининговую колоноскопию. Считается, что в развитии 20-35% случаев рака толстой кишки ответственны упомянутые аденомы.

Синдром RNF43-ассоциированного зубчатого полиποза (синдром сидячего зубчатого полиποза и рака) – редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), развивающееся в результате наследственных мутаций в гене *RNF43* (17q22). Указанный ген кодирует протеин E3 убиквитин лигазы RING-типа, который отрицательно регулирует Wnt-сигнальный путь. Точная распространенность данного синдрома не известна, тем не менее есть данные о том, что упомянутый синдром обнаруживается у менее 0,09% больных, обследованных колоноскопией на основании скрининговой программы. Больные данным синдромом имеют 50–60% риска развития рака толстого кишечника в течение своей жизни. Родственники первой степени соответствующих больных имеют 30% риска развития множественного зубчатого полиποза и в 5 раз выше – развития риска рака толстого кишечника в течение жизни.

Синдром прюфридинг полимеразы-ассоциированного полиποза развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *POLE* (12q24.33) и *POLD1* (19q13.33) и характеризуется множественными аденомами толстого кишечника, высоким риском развития рака тела матки и колоректальной карциномы. Указанные гены кодируют ϵ - и δ -субъединицы (экзонуклеазный домен) ДНК-полимеразы, которые, соответственно, являются одними из основных энзимов эукариотической ДНК и способствует синтезу ведущих нитей ДНК (см.: глава 25). *POLE* и *POLD1* протеины относятся к протеазам семейства В. Они формируют главные каталитические и читающие корректуру (*proofreading*) субъединицы ϵ и δ -субъединицы энзимного комплекса Pol ϵ и Pol δ , которые синтезируют, соответственно, ведущую и отстающую нитки при репликации ДНК. Фенотип данного синдрома очень схож с фенотипом MUTYH-ассоциированного полиποза (олигоаденомы) и синдрома Lynch (большие аденомы). Наряду с этим, данный синдром, ассоциированный в основном с наследственными мутациями в гене *POLD1*, также характеризуется высоким риском развития рака тела матки. Рак толстого кишечника при данном синдроме обычно обнаруживается в молодом возрасте.

Синдром NTHL1-ассоциированного полиποза развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *NTHL1* (16p13.3) и характеризуется развитием множественных аденом в толстом кишечнике, которые в дальнейшем часто прогрессируют в колоректальную карциному. Рак у больных данным синдромом в основном обнаруживается в мо-

Примерно 4% больных с семейной колоректальной карциномой имеют наследственные мутации в генах *POLE* и *POLD1*. 7% больных с полиποзом толстого кишечника, не ассоциированным с генами APC и MUTYH, имеют наследственные мутации в генах *POLE* и *POLD1*.

Колоректальный рак является основной злокачественной опухолью у носителей мутаций в генах *POLE* и *POLD1*. Для соответствующих семей характерен широкий спектр злокачественных опухолей (рак тела матки, рак яичника, карцинома поджелудочной железы, рак тонкой кишки, опухоли мозга) как при синдроме Lynch. Наличие 10–100 колоректальных аденом и дуоденальные полипы могут быть отличительным признаком носителей мутаций в генах *POLE* и *POLD1* в отличие от носителей мутаций генов *MMR*. Около 90% лиц с наследственными мутациями в генах *POLE* (при мутации с 1270C>G, p.Leu424Val) и *POLD1* развивают рак толстого кишечника до возраста 70 лет. По мере повышения возраста у соответствующих лиц снижается риск развития рака толстого кишечника.

Патогистологические особенности синдрома полиποза толстой кишки

1. Синдромы полиποза преимущественно с аденомами:

- семейный аденоматозный полиποз,
- разрезанный семейный аденоматозный полиποз,
- MUTYH-ассоциированный полиποз,
- полиποз, ассоциированный с прюфридигом полимеразы

синдром Lynch,

- NTHL1-ассоциированный полиποз,

2. Синдромы полиποза с аденомами и зубчатыми полипами:

- RNF43-ассоциированный полиποз,
- наследственный смешанный полиποз,
- MUTYH-ассоциированный полиποз,
- PTEN-ассоциированный полиποз,

3. Синдромы полиποза преимущественно с дисплазматическими полипами:

- ювенильный полиποз,
 - полиποз Peutz-Jeghers,
 - наследственный смешанный полиποз,
 - PTEN-ассоциированный полиποз,
- синдром Cronkrite-Canada (смотреть ниже)

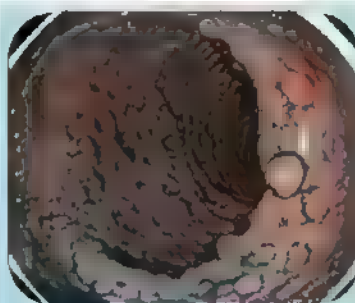
лодом возраста. Нередко колоректальная карцинома может обнаружиться во взрослом периоде

Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTEN* (10q23.31), который является геном-супрессором опухолевого роста. *PTEN* (phosphatase and tensin) обеспечивает инструкцией при синтезе собственного энзима, который действует как супрессор опухолевого роста и существует почти во всех тканях организма (см., глава 21). Синдром Cowden, который встречается редко (распространенность – 1 случай на 200.000 населения), характеризуется множественными гамартомами, фациальными трихилеммомами и высоким риском развития определенных злокачественных опухолей. В 80-90% случаев данного синдрома наблюдаются гамартоматозные (нередко и гиперпластические) полипы гастроинтестинального тракта. Полипы наблюдаются в пищеводе (65%), желудке (75%), двенадцатиперстной кишке (35-40%) и толстой кишке (65%)

Больные синдромом Cowden имеют высокий риск развития определенных злокачественных опухолей, в основном рака молочной железы (50-85%), щитовидной железы (3-40%) и тела матки (25-30%) в течение своей жизни. У лиц с синдромом Cowden значительно выше и риск развития рака почки (30-35%), колоректального рака (5-10%), меланомы (6%)

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника (тип наследования – аутосомно-доминантный) развивается в результате мутаций в генах *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1) и характеризуется высоким риском развития рака молочной железы и некоторых других органов (см.: главы 21, 22). У больных данным синдромом, развивающимся в результате мутаций в гене *BRCA1*, повышается и риск развития рака толстого кишечника (в 2-5 раз). Рак толстого кишечника при данной генетической мутации в основном наблюдается в возрасте до 50 лет

Наследственные мутации в гене CHEK2 (checkpoint kinase 2, 22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей – рака молочной железы (в том числе у мужчин), рака предстательной железы, рака щитовидной железы и т.д. (тип наследования – аутосомно-доминантный). Активация данного гена в норме предотвращает запуск митоза в ответ на повреждение ДНК. Специфическая мутация (I100delC) в данном гене, которая играет роль в развитии наследственного рака молочной железы, наблюдается у 0,5-1,5% светлокотых людей и может повышать также риск развития рака толстого кишечника. Кроме указанной мутации, миссенс-мутация N157T в данном гене тоже повышает риск развития определенных злокачественных опухолей – рака толстой кишки (в 2 раза), рака щитовидной кишки (в 2 раза), рака почки (в 2 раза), рака предстательной



Гамартоматозные полипы толстой кишки у 46-летнего больного синдромом Cowden. У больного также выявлены множественные полипы в пищеводе, желудке и тонкой кишке. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Saito K. et al. Case Rep Gastrointest Med, 2015, Article ID 475703

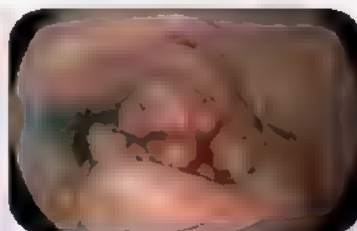
Синдром Cronkhite-Canada представляет собой ненаследственное расстройство, которое характеризуется гастроинтестинальным полипозом – множественными гамартоматозными полипами желудка, тонкой кишки, толстого кишечника, редко пищевода и последствиями мальабсорбции микронутриентов из-за диареи. Этиология данного синдрома не известна, хотя есть мнения о роли аутоиммунного процесса. В литературе по сей день было описано 500 случаев синдрома Cronkhite-Canada. 5-25% больных данным синдромом развивают злокачественные опухоли в течение своей жизни. Судя по описанным случаям в литературе, можно предположить о том, что примерно у 16% больных синдромом Cronkhite-Canada развивается колоректальный рак в течение их жизни

железы (в 1.5-2 раза) и рака молочной железы (в 1.5 раза). Считается, что наследственные мутации в гене *HEK2* ответственны за 18% случаев наследственного рака молочной железы и толстого кишечника.

Следует отметить, что мутация 1100delC в гене *HEK2* приводит к трункации соответствующего протеина, а 1157T – к замене изолейцина треонином. По данным, риск развития рака толстого кишечника и рака почки ассоциируется с миссенс-мутацией (1157T), риск рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака предстательной железы – с обоими вариантами мутации в упомянутом гене.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте и предрасположенностью к развитию разных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ* (см. глава 38). При мутациях в гене *BLM* теряется функция BLM протеинов, в результате чего частота случаев обмена между хроматидами повышается примерно в 10 раз по отношению к среднему числу обменов. Большое число обменов между хроматидами приводит к разрыву генетического материала, что нарушает нормальную активность клеточек и ведет к развитию патологических процессов. Неконтролируемое деление клеток при мутациях в гене *BLM* ведет к развитию разных злокачественных опухолей, что характерно для синдрома Bloom. В общем, риск развития злокачественных опухолей в 150-300 раз выше у больных синдромом Bloom по отношению к общему населению. Следует отметить, что 25% случаев злокачественных опухолей при данном синдроме обнаруживается в возрасте (в среднем) 21 года. Наряду с другими злокачественными опухолями (раком кожи, саркомой костей, лимфомой и т.д.), при синдроме Bloom повышается и риск развития рака толстого кишечника. У 12-20% больных синдромом Bloom развивается рак толстого кишечника в течение их жизни. Колоректальный рак при данном синдроме наблюдается в возрасте моложе 50 лет, и средний возраст соответствующих больных при обнаружении рака толстого кишечника составляет в среднем 35 лет (чаще обнаруживается во втором десятилетии). Следует отметить, что у более 1% лиц с гетерозиготной мутацией в гене *BLM* (у носителей мутированного гена *BLM*) развивается рак толстого кишечника.

Анемия Diamond-Blackfan представляет собой наследственный синдром недостаточности костного мозга (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данное заболева-



Аденокарцинома восходящей ободочной кишки у 34-летнего больного синдромом Bloom. Брат больного умер от прогрессирования рака толстого кишечника в возрасте 40 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Martinez C A R. et al. Case Rep Surg, 2016, Article ID 3176842



«Пятно от кофе с молоком» на коже передней стенки полости живота у предыдущего больного.

Примерно половина больных анемией Diamond-Blackfan имеют физические недостатки: микроцефалию, гипертелоризм, широкую и плоскую переносицу, волчьую пасть (вместе с заячьей губой или без нее). Больные могут иметь перепончатую шею, отсутствие большого пальца и в 1/3 случаев короткий рост. В спектр расстройства данного синдрома относятся также определенные глазные проблемы: катаракта, глаукома, страбизм и сердечные пороки, аномалии почек или гипоспадия.

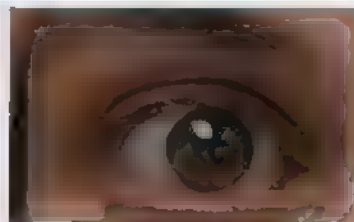
ние развивается в результате мутаций в генах *RPL5* (1p22.1), *RPL11* (1p36.11), *RPL35A* (3q29), *RPS7* (2p25.3), *RPS10* (6p21.31), *RPS17* (15q25.2), *RPS19* (19q13.2), *RPS24* (10q22.3) и *RPS26* (12q13.2). Упомянутые гены находятся в разных хромосомах и кодируют определенные из ~80 рибосомальных протеинов (см. глава 38).

Лица с анемией Diamond-Blackfan имеют очень высокий риск (примерно в 300 раз выше) развития миелодиспластического синдрома, при котором незрелые кровяные клетки терпят неудачу при развитии. Наряду с другими злокачественными заболеваниями (острой миелоидной лейкемией и остеосаркомой), больные данным заболеванием имеют примерно в 45 раз выше риск развития рака ободочной кишки. Примерно 30% солидных злокачественных опухолей при данном генетическом расстройстве составляет карцинома ободочной кишки. Рак ободочной кишки при данном расстройстве обнаруживается в возрасте моложе 50 лет, и средний возраст больных при обнаружении данного рака составляет примерно 40 лет.

Атаксия телеангиэктазия представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся мозжечковой атаксией (она является отличительным признаком данного расстройства, наблюдается у 97% соответствующих больных), окулярной телеангиэктазией, иммунным дефектом и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей и развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3). Ген *ATM* обеспечивает инструкцией при синтезе специфического белка, который находится в ядре клеток и участвует в контроле деления клеток и темпа деления (см. главы 3, 21, 42, 43). Наследственные гетерозиготные мутации в гене *ATM* наблюдаются у 0.5-1% восточного населения. Лица с наследственными мутациями в данном гене имеют выше (до 100 раз) риск развития лимфоидных и определенных солидных злокачественных опухолей. Соответствующие больные очень чувствительны к воздействию ионизирующего излучения, что может привести к повышению риска злокачественных опухолей даже после рентгенологического исследования. Есть данные о том, что у больных атаксией телеангиэктазией выше риск и колоректального рака.

Синдром Li-Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей в определенных органах (тип наследования – аутосомно-доминантный). Указанный ген является геном-супрессором опухолевого роста (см. глава 37) и кодирует белок p53, который известен как «защитник генома». Данный синдром также называется **синдромом SBLA**, что означает разновидности опухолей, которые наблюдаются

Анемия Diamond-Blackfan является одним из наследственных расстройств, характеризующихся недостаточностью костного мозга и предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. К этой группе расстройств также относится анемия Fanconi и врожденный дискератоз. Риск развития злокачественных опухолей при анемии Diamond-Blackfan ниже, чем при анемии Fanconi или врожденном дискератозе. Рак ободочной кишки и остеосаркома являются самыми распространенными злокачественными опухолями у больных анемией Diamond-Blackfan.



Расширенные сосуды конъюнктивы (окулярная телеангиэктазия) у больного атаксией телеангиэктазией. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Rothblum-Ovatt C et al *Cephanet J Rare Dis*, 2016, 1. 159-179

Мутации в гене *TP53* обнаруживаются у 80% семей классическим синдромом Li-Fraumeni. Не исключается, что в остальных случаях играют роль мутации в других генах. В Финляндии обнаружены 2 семьи с синдромом Li-Fraumeni (без мутаций в гене *TP53*), родственные связи между которыми не установлены, с наследственной гетерозиготной мутацией (100delC) в гене *CHK2* (22q12.1). При данной мутации продуцируется аномальный короткий белок CHK2, который приводит к развитию данного расстройства. Несмотря на это, остается определенное подозрение являются ли в действительности данная мутация причиной Li-Fraumeni или же спектр злокачественных опухолей при упомянутом генетическом расстройстве просто соответствует онкологическому спектру при классическом синдроме Li-Fraumeni.

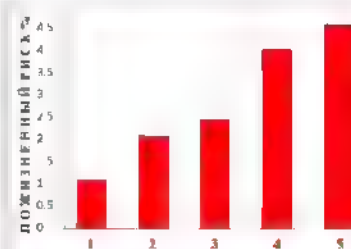
наиболее часто, саркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкомио и опухоли надпочечника (*sarcomas breasi carcinoma and brain tumors, leukemia adrenal tumors*). Наряду с упомянутыми опухолями повышается и риск развития других злокачественных опухолей (рака гортани, рака легкого и др.), в том числе рака толстого кишечника (примерно в 3 раза). Примерно у 4% больных синдромом Li-Fraumeni развивается рак толстого кишечника в течение их жизни. Рак толстого кишечника при данном синдроме обнаруживается обычно в молодом возрасте.

Синдром неймегенского повреждения (*Nijmegen break-age syndrome*) развивается в результате наследственных мутаций в гене *NBS1* (8q21.3) и представляет собой аутосомно-рецессивное генетическое расстройство, которое характеризуется хромосомной неустойчивостью, гиперчувствительностью к воздействию радиации, врожденной микроцефалией, задержкой роста (в пренатальном и постнатальном периоде), иммунодефицитным состоянием, преждевременной недостаточностью яичников и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей (см. главы 37, 43). Риск особенно высок для развития лимфомы non-Hodgkin (диффузной В-клеточной лимфомы). В целом, у 40% больных данным синдромом развиваются злокачественные заболевания (лимфомы non-Hodgkin, лимфобластную лейкомию, включая рак молочной железы, рак толстого кишечника) к возрасту 20 лет. Несмотря на то, что гетерозиготные мутации в данном гене не проявляют никаких клинических признаков, они тоже ассоциируются с высоким риском развития упомянутых злокачественных опухолей.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака толстого кишечника

- рак толстого кишечника в семейном анамнезе
- злокачественные опухоли в детстве в анамнезе
- избыточная масса тела
- заражение HPV в анамнезе
- инфекция *H Pylori* в анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- метаболический синдром в анамнезе
- аутоиммунные заболевания в анамнезе
- желчнокаменная болезнь или холецистэктомия в анамнезе
- гастритомия или софороэктомия в анамнезе
- уретеросигмостомия в анамнезе
- высокий рост
- недостаточная физическая активность

Несмотря на то, что синдром неймегенского повреждения наблюдается по всем регионам мира, заметная высокая распространенность данного расстройства обнаруживается в странах Центральной и Восточной Европы, особенно часто в Чехии, Польше, Украине и РФ. Мутация (с 667_661del 5 p K219X14) в гене *NBS1*, которая ассоциируется с данным расстройством, обнаруживается у каждого 177 го новорожденного в упомянутых странах. Аналогичная высокая частота (1/176 данной мутации наблюдается также в Северной Баварии), что, скорее всего, указывает на высокую долю населения славянского происхождения в указанной области. Синдром получил свое название от Университета Неймегена (Нидерланды), где исследователи впервые (в 1981 г.) обнаружили данное расстройство у голландского мальчика с характерными клиническими проявлениями (скопавшийся брат тоже имел соответствующее проявление). Иногда в литературе данное расстройство также называется синдромом Семаанова II.



Риск развития рака толстой кишки у лиц с колоректальным раком или аденомой толстой кишки в семейном анамнезе

- 1 – нет аденомы или рака толстой кишки в семейном анамнезе,
 - 2 – аденома толстой кишки в семейном анамнезе,
 - 3 – рак толстого кишечника в анамнезе у первостепенного родственника,
 - 4 – рак толстого кишечника в анамнезе у первостепенного родственника <45 лет,
 - 5 – рак толстого кишечника в анамнезе у >1 первостепенного родственника.
- Согласно Johns L.E., Houston R.C. (2001)

По данным, риск рака толстого кишечника выше в 2 раза, риск аденомы данного органа – на 70% у лиц, у *первостепенных родственников которых имеется рак толстого кишечника в анамнезе*

Риск рака толстого кишечника в 10-30 раз выше у лиц, которые имели *злокачественные опухоли в детстве*. Данный риск может быть связан с наследственными мутациями, которые характеризуются развитием злокачественных опухолей в детстве и рака толстого кишечника. Полученное лечение по поводу злокачественных опухолей в детстве тоже может играть роль в повышении риска рака толстого кишечника

Избыточная масса тела и ожирение МФИЗО и ААИЗО классифицируется как одна из причин рака толстого кишечника. Примерно 13% случаев рака толстого кишечника в Великобритании связывается с данным фактором. Рак толстого кишечника примерно на 70% выше у мужчин и на 20% – у женщин с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) по отношению к людям соответствующих полов без избыточной массы тела ($ИМТ 18.5-24.9 \text{ кг/м}^2$). Аденома толстого кишечника примерно на 50% выше у людей с ожирением по отношению к людям соответствующих полов без избыточной массы тела. Риск рака толстого кишечника примерно на 45% и аденомы данного органа на 40% выше у людей с толстой талией по отношению к людям с тонкой талией

По данным, риск рака толстого кишечника примерно в 10 раз выше у лиц, *зараженных HPV*.

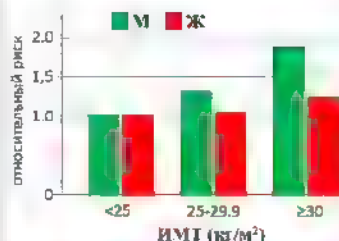
Согласно данным, риск рака толстого кишечника примерно на 30% выше у лиц, *инфицированных H pylori*

Сахарный диабет ассоциируется с повышением риска развития рака толстого кишечника на 20-30%.

Риск развития рака толстого кишечника на 30-40% выше у лиц с *метаболическим синдромом* (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, увеличение массы висцерального жира, высокое артериальное давление и повышение уровня холестерина в плазме крови).

У больных *аутоиммунными заболеваниями*, особенно *саркоидозом*, риск развития рака толстого кишечника на 30% выше по отношению к общему населению

У больных *желчнокаменной болезнью* или у лиц с *холецистэктомией в анамнезе* риск развития рака толстого кишечника примерно на 30% выше. Указанный факт не подтверждает прямую связь между упомянутой болезнью и раком толстого кишечника. Это, скорее всего, связано с тем, что оба заболевания (желчнокаменная болезнь и рак толстого кишечника) объединены общей причиной (включая нарушение метаболизма холестерина). Не исключается роль того, что больные желчнокаменной болезнью или лица с холецистэктомией в анамнезе часто проходят обследования,



Изображение, иллюстрирующее приблизительную ассоциацию между индексом массы тела (ИМТ) и риска рака толстой кишки у мужчин (М) и женщин (Ж) по данным проведенных исследований

По данным малочисленных исследований ДНК HPV обнаруживается в тканях колоректального рака чаще по сравнению с соответствующей нормальной тканью, что указывает на возможную роль HPV в карциногенезе данного рака

что может способствовать обнаружению рака толстого кишечника с бессимптомным клиническим течением

Риск рака толстого кишечника на 20-30% выше у лиц с *гастрэктомией* или *оофорэктомией* в анамнезе. Данная связь может объясняться тем, что упомянутые люди часто проходят контрольные обследования, что может способствовать обнаружению бессимптомного рака толстого кишечника

По данным, примерно у 5% лиц, перенесших *уринарную диверсию в виде уретеросигмидостомии*, развивается рак толстого кишечника в течение 10-20 лет после данной операции, 30% в течение 50 лет

У лиц *высокого роста* риск рака толстого кишечника значительно выше по отношению к людям низкого роста.

Недостаточная физическая активность классифицируется МФИЗО и ААИЗО как одна из причин рака толстого кишечника. Примерно 5% случаев рака толстого кишечника в Великобритании связывается с ограниченной физической активностью. Риск рака ободочной кишки примерно на 30% выше у малоподвижных лиц по отношению к людям с достаточной физической активностью. Роль данного фактора в развитии карциномы прямой кишки слабее по сравнению с раком ободочной кишки

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака толстого кишечника

- *достаточная физическая активность*
- *прием аспирина на длительный период в анамнезе*

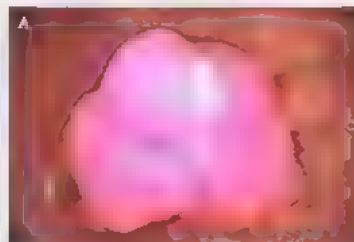
Риск развития рака толстого кишечника ниже на 17-24%, аденомы толстого кишечника – на 16% у лиц с *высокой физической активностью* по отношению к людям с низкой физической активностью

Риск развития рака толстого кишечника ниже на 32-49%, аденомы толстого кишечника – на 17% у лиц, *принимавших аспирин в течение 5 лет и больше* по отношению к людям, не принимавшим данный препарат.

Пути снижения риска развития рака толстого кишечника

Примерно 55% случаев рака толстого кишечника связывается с образом жизни, что можно предупредить соответствующими мерами

- мало употреблять красного и обработанного мяса, так как примерно 21% случаев рака толстого кишечника связывается с данным фактором,
- употреблять достаточное количество волокнистых продуктов питания (некрахмалистые овощи, фрукты и особенно продукты зернистого происхождения), так как



Аденокарцинома в области правого (А) и левого уретеросигмоанастомоза (Б) развившаяся у больного спустя 29 и 35 лет, соответственно, после цистэктомии, которая проводилась в возрасте 40 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Atakawa K. et al. *WJ Surg Oncol*, 2016, 14: 180-184

По данным профилактическая колоноскопия способна снизить риск развития рака толстого кишечника на 50%. По данным исследований, скрининговая колоноскопия снижает риск развития рака толстого кишечника и смертность от него на 70% у людей без злокачественных новообразований в анамнезе. Несмотря на это, скрининговая колоноскопия не практикуется во многих странах Европы и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Даже в США и Германии, где в начале текущего века было начато проведение данной программы скрининга показатели скрининговой колоноскопии почти не превышают 50%.

примерно 12% случаев рака толстого кишечника связывается с употреблением недостаточного количества упомянутых продуктов питания,

- прием достаточного количества кальция и витамина D (в диете или в виде пищевой добавки) может снизить риск рака толстого кишечника,
- избегать или избавиться от избыточной массы тела и ожирения, так как примерно 13% случаев рака толстого кишечника связывается с данным фактором,
- вести физически активный образ жизни, что может снизить риск рака толстого кишечника примерно на 5%,
- бросить курение курящим людям и не начинать курить. Примерно 4% случаев рака толстого кишечника связывается с курением,
- проводить регулярное обследование лицам из семей с наследственными синдромами, ассоциирующимися с полипозом, начиная с юного (или подросткового) возраста. Провести эндоскопическую полипэктомию в случаях малого количества полипов. Профилактическая проктоколизэктомия рекомендована больным данным синдромом

ГЛАВА

18

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) представляет собой редкую опухоль, которая составляет примерно 1% всех опухолей гастроинтестинального тракта. ГИСО в основном наблюдается в желудке и в тонкой кишке, но изредка она обнаруживается и в других отделах желудочно-кишечного тракта. После рака и лимфомы, ГИСО является третьей по показателям заболеваемости среди злокачественных опухолей гастроинтестинального тракта. Данные опухоли наблюдаются у мужчин немного чаще в сравнении с женщинами.

ГИСО у лиц моложе 40 лет наблюдается редко, чаще всего она обнаруживается у людей в возрасте 50-80 лет.

Заболеваемость ГИСО составляет примерно 1,0-1,5 случаев на 100 000 населения в год по всему миру. Самый высокий показатель заболеваемости наблюдается в Гонконге, Тайване и Шанхае (Китай) и в северной Норвегии, где данный показатель достигает 2,0-2,2 случая на 100 000 населения в год.

Факторы риска для развития гастроинтестинальной стромальной опухоли

Несмотря на то, что большинство случаев ГИСО не является наследственным, факторы, способствующие развитию спорадической ГИСО, не известны.

Заболевания и патологии, способствующие развитию гастроинтестинальной стромальной опухоли

Не известны заболевания и патологии, способствующие развитию спорадической ГИСО.

Мнение большинства исследователей указывает на то, что ГИСО исходит из интерстициальных клеток Cajal, которые являются клетками-ритмоводителями гладкой мускулатуры кишечного тракта. И хотя Cajal считал, что данные клетки неархального происхождения, но в действительности они являются мезодермальными по происхождению.

ГИСО является самой распространенной (80-85%) мезэнхимальной опухолью гастроинтестинального тракта. В 50-60% случаев ГИСО обнаруживается в желудке, 30-35% в тонкой кишке (в тощей и подвздошной кишках), в 5% - в двенадцатиперстной кишке, в 5% - в толстом кишечнике, в <1% - в пищеводе.

Гистологически ГИСО является неретинообразно клеточной опухолью, в большинстве случаев (70%) Редко наблюдаются эпителиоидный и плеоморфный варианты (30%). Следует отметить, что раньше ГИСО ошибочно диагностировалась как лейомиома, лейомиобластома или лейомиосаркома. После обнаружения *CD117 (kit)* в 1998 г., который является характерным для клеток Cajal маркером и в 80-95% случаев обнаруживается в клетках ГИСО, данная опухоль была распознана как самостоятельная анкилозологическая единица. В 70-80% случаев клетки ГИСО имеют мутации в гене *KIT* (4q12), в 10% случаев - в гене *PDCDRA* (4q 2), но в 0-15% случаев упомянутые гены не мутированы (в таких случаях ГИСО называется *wild type*).

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием гастроинтестинальной стромальной опухоли

- синдром первичной семейной ГИСО
- нейрофиброматоз I типа
- синдром Carney-Stratakis

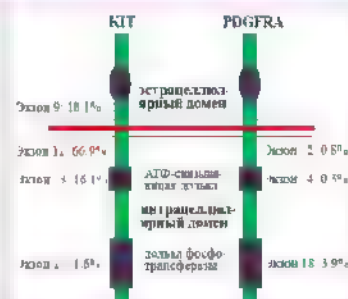
Синдром первичной семейной ГИСО – редкое наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-доминантный), которое в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *KIT* (4q12) и характеризуется развитием ГИСО. У лиц с данными наследственными мутациями развивается ГИСО в более молодом возрасте. У таких больных часто развивается более одного очага ГИСО. Следует отметить, что также при спорадической ГИСО в большинстве случаев в опухолевых клетках обнаруживается мутированный ген *KIT*. Указанный ген кодирует белок KIT, который является важным звеном системы трансдукции экстрацеллюлярных сигналов, инициируемых фактором стволовых клеток (данный фактор также называется фактором *Steel* или фактором роста тучных клеток) в ядро клетки (фактор *Steel* связывается с экстрацеллюлярным доменом c-Kit). При мутации гена *KIT* не нужны повторные экстрацеллюлярные сигналы для фосфорилирования белков (митоген-активированный белок, *ras*-белок и т.д.), участвующих в трансдукции сигналов. После первого экстрацеллюлярного сигнала фосфорилированные белки не переходят в пассивное состояние, и в ядро передаются бесконечные сигналы для деления. Примерно в 85-95% случаев ГИСО опухолевые клетки KIT-положительные, другими словами, демонстрируют мутированный ген *KIT*. В остальных 5-10% случаев обнаруживается мутация в гене *PDGFRA* (4q12, *platelet-derived growth factor receptor A*). Важно отметить, что оба белка KIT и PDGFRA относятся к семейству белков, которое называется рецептором тирозинкиназы. Сигналы, передаваемые белком KIT, контролируют многие клеточные процессы:

деление, рост клеток, жизнь и миграцию клеток. Упомянутые сигналы очень важны для многих клеток – клеток репродуктивной системы, гемopoэтических и тучных клеток, клеток Cajal, меланоцитов. Следует отметить, что в 9-15% случаев ГИСО при данном синдроме не демонстрируют мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, и такие случаи обозначаются как “wild type” (wt).

Иногда у лиц с синдромом первичной семейной ГИСО появляются кожные пятна, похожие на «пятна от кофе с молоком» при наследственном нейрофиброматозе. Раньше, когда не были доступны тесты на KIT и PDGFRA, таким больным ошибочно ставили диагноз нейрофиброматоз. Следует отметить, что небольшая часть случаев ГИСО



Молекулярно-морфологические типы ГИСО



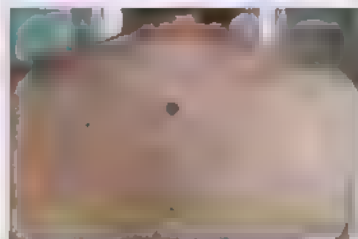
Схематическое изображение структуры молекул KIT и PDGFRA (с локализацией частотой мутаций в соответствующих генах)

имеет наследственный характер. Наследственные случаи ГИСО часто характеризуются также синдромом раздраженного кишечника, дисфагией и дивертикулами. Примерно у 90% лиц с наследственными мутациями в упомянутых генах развивается ГИСО к возрасту 70 лет

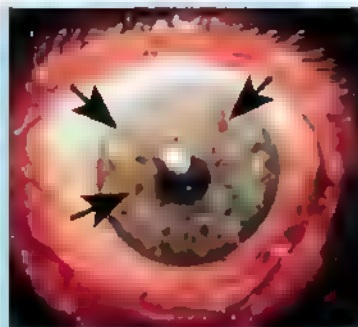
Нейрофиброматоз I типа (болезнь *von Recklinghausen*) развивается в результате наследственных мутаций в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте (см.: глава 37). Тип наследования данного расстройства аутосомно-доминантный. Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который относится к семье *ras-протезинов* и является супрессором опухолевого роста. Распространенность данного синдрома составляет 1:3 000-4 000. Почти половина случаев нейрофиброматоза I типа является первым случаем в семье, что свидетельствует о роли постзиготических (*de novo*) мутаций в данных случаях. Болезнь также характеризуется типичными «пятнами от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) и родимыми пятнами и веснушками (часто на необычных участках – в подмышках, в паховой области и т.д.) у большинства больных. По мере повышения возраста размеры упомянутых пятен тоже увеличиваются. У детей «пятна от кофе с молоком» обычно появляются раньше нейрофиброматозных узлов. Иногда на коже подмышечной или паховой области обнаруживаются веснушки, которые иногда появляются с первых дней жизни и, в основном, обнаруживаются в подростковом возрасте. Одним из часто наблюдаемых проявлений нейрофиброматоза I типа являются узелки *Lisch* (*Lisch nodules*). Узелки *Lisch* представляют собой желатинообразные массы коричневого цвета с золотистым оттенком на поверхности радужной оболочки глаз размером 2 мм и наблюдаются все чаще по мере повышения возраста больного (примерно у 20% детей в возрасте до 5 лет, у >90% взрослых больных). В 80% случаев узелки *Lisch* наблюдаются в нижних квадрантах радужной оболочки. Больные нейрофиброматозом I типа могут страдать от гипертонии из-за сужения почечной артерии или феохромоцитомы.

Больные болезнью *von Recklinghausen* имеют также высокий риск (5-25%) развития ГИСО. ГИСО при нейрофиброматозе I типа в основном развиваются в двенадцатиперстной кишке (относительно реже в желудке), и в большинстве случаев множественные. В клетках ГИСО, ассоциированной с болезнью *von Recklinghausen*, не обнаруживаются мутированные гены *KIT* и *PDGFRA*. Следует отметить, что ГИСО, ассоциированная с нейрофиброматозом I типа, часто экспрессирует S-100 (маркер невральной дифференциации), в отличие от спорадических случаев.

Синдром *Carnegie-Stratakis* развивается в результате наследственных мутаций в генах *SDH* (*SDHA* – 5p15.33,



Кожные нейрофибромы у больного нейрофиброматозом I типа, у которого также обнаружено ГИСО двенадцатиперстной кишки. Доступно по лицензии CC BY 3.0. *Salvi F P et al. Int J Surg Oncol*, 2013, Article ID 398570



Узелки *Lisch* у больного нейрофиброматозом I типа. С разрешения RSNA. *Levy A D et al. RadioGraphics*, 2005; 25(2): 455-480

«Пятна от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) характерно для многих генетических расстройств. Более 6 пятен – это сильный знак для нейрофиброматоза I типа (в 95% случаев). Нейрофиброматоз является самым распространенным расстройством, ассоциированным с множественными «пятнами от кофе с молоком». Чем больше пятен, тем выше вероятность нейрофиброматоза I типа (см. глава 37).

SDHB 1p36.13, SDHC 1q23.3 и SDHD 11q23.1), которые характеризуются развитием семейной параганглиомы и ГИСО (диада Carney-Stratakis) и редко почечно-клеточного рака (тип наследования - аутосомно-доминантный). Сукцинатдегидрогеназа (SDHx) является критически важным митохондриальным энзимным комплексом, который состоит из 4 белковых субъединиц - SDHA, SDHB, SDHC, SDHD (сукцинатдегидрогеназы A, B, C и D соответственно) и функционирует в цикле Кребса. Наследственные мутации в генах, которые кодируют упомянутые субъединицы, функционируют и как гены-супрессоры опухолевого роста, приводят к развитию синдрома параганглиомы феохромоцитомы, при котором развиваются и ГИСО (см.: глава 29). Средний возраст больных ГИСО при синдроме Carney-Stratakis составляет 23 года, и ГИСО у представителей обоих полов встречается в одинаковом соотношении. ГИСО при данном синдроме в основном развиваются в желудке, часто множественные или мультинодулярные, эпителиоидной гистоструктуры и не демонстрируют мутации (наследственные или спорадические) в генах KIT и PDGFRA. При синдроме Carney-Stratakis ГИСО может метастазировать лимфогенно, и параганглиома часто проявляет агрессивное клиническое течение. Важно отметить, что ГИСО при синдроме Carney-Stratakis характеризуется благоприятным прогнозом, даже при метастатических случаях.

Необходимо дифференцировать синдром Carney-Stratakis от триады Carney. При триаде Carney в определенной части случаев наблюдается дефицит SDHx, но в большинстве случаев генетические дефекты, лежащие в основе данного расстройства, остаются неизвестными. Триада Carney характеризуется пульмолярной хондромой, параганглиомой (экстраадренальной) и ГИСО. В отличие от синдрома Carney-Stratakis, ГИСО при триаде Carney в 9 раз чаще встречаются у женщин (по отношению к мужчинам) в возрасте моложе 30 лет. ГИСО при данной триаде в основном развиваются в желудке, эпителиоидные, часто множественные или мультинодулярные и не характеризуются мутациями (наследственными или спорадическими) в генах KIT и PDGFRA. Следует отметить, что триада Carney не демонстрирует семейную предрасположенность. Несмотря на общепринятый вышеупомянутый тезис, в последнее время иногда звучат мнения о том, что триада Carney редко может передаваться наследственно.

В отличие от вышеуказанных двух синдромов, ассоциированных с наследственными мутациями в генах SDH, спорадические ГИСО, которые характеризуются дефицитом SDHB, наблюдаются в детском возрасте (педиатрический тип ГИСО). Данный тип ГИСО в основном встречаются в возрасте моложе 20 лет (очень редко у взрослых). Следует отметить, что все случаи спорадической ГИСО, наблюдающейся в возрасте моложе 20 лет, и половина случаев ГИСО

Триада Carney отличается от синдрома Carney-Stratakis нижеследующими особенностями:

- при триаде Carney редко наблюдается дефицит SDH. В большинстве случаев триады Carney генетические дефекты, лежащие в основе данного расстройства, остаются неизвестными.
- триада Carney редко демонстрирует семейную предрасположенность.
- ГИСО при триаде Carney в 9 раз чаще наблюдается у женщин.
- при триаде Carney в клинический спектр также входит хондрома легких.
- Carney-ассоциированные ГИСО часто (примерно в 30% случаев) отдают метастазы в лимфатические узлы, как педиатрическая ГИСО.

Синдром Carney-Stratakis также называется «диада Carney-Stratakis». Распространенность данного наследственного расстройства составляет <1:1 000 000 населения. Наследственная мутация в гене SDHB ассоциируется также с развитием рака почки (см. глава 29). Как указано в тексте, SDH-комплекс состоит из 4 субъединиц SDHA, SDHB, SDHC и SDHD. SDHA и SDHB обеспечивают энзиматическую активность упомянутого комплекса, SDHC и SDHD прикреплены SDH-комплекса к внутренней мембране митохондрий.

ГИСО без мутации в генах KIT и PDGFRA называется WT-ГИСО (WT - wild type). Приблизительно 10% всех случаев ГИСО является WT-ГИСО. Большинство (85-90%) больных WT-ГИСО более молодого, даже детского возраста. С другой стороны, 85% случаев ГИСО, обнаруженных в возрасте <23 лет, являются WT-ГИСО. В большинстве случаев WT-ГИСО является SDH-дефицитной, остальные ассоциируются с мутациями в генах NF1, BRAF или RAS, которые называются SDH-комплементарной ГИСО. Больше половины случаев SDH-дефицитной ГИСО связано с мутацией в гене SDHA, а остальные - в генах SDHB, SDHC и/или SDHD, и 20% последних также сочетаются с параганглиомами. Большинство случаев SDH-дефицитной ГИСО ассоциируется с наследственными мутациями в соответствующих генах. SDH-дефицитная ГИСО почти всегда развивается в желудке, типично мультинодулярная и исключительно эпителиоидной или смешанной (веретенообразной и эпителиоидной) цитоморфологии. WT-ГИСО резистентна к ингибиторам тирозиназы (ниматинибу, сунитинибу).

в возрасте 20-30 лет – это SDHB-дефицитные ГИСО. Спорадическая SDHB-дефицитная ГИСО строго отличается от спорадической SDHB-положительной ГИСО по многим критериям. Спорадическая SDHB-дефицитная ГИСО наблюдается у детей и молодых людей и в 9 раз чаще встречается у представителей женского пола. Данный педиатрический тип ГИСО в основном локализуется в желудке (часто в пилорическом отделе), множественный или мультинодулярный, в основном эпителиоидный или смешанный гистологии, часто отдает лимфогенный метастаз. Спорадическая SDHB дефицитная ГИСО не экспрессирует мутации в генах *KIT* и *PDGFRA*, не отвечают на лечение иматинибом (*imatinib*), но даже при метастатических случаях прогноз благоприятный. Спорадическая SDHB-положительная ГИСО обнаруживается, наоборот, в основном у взрослых людей, и представители обоих полов повреждаются одинаково. Данный тип ГИСО может развиваться во всех органах желудочно-кишечного тракта, обычно солитарный в виде одной массы, демонстрирует эпителиоидную или веретенообразную гистологию. 90% случаев спорадической SDHB-положительной ГИСО экспрессируют мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* и чувствительны к лечению иматинибом. Редко отдает лимфогенный метастаз, и прогноз ГИСО данного типа редко неблагоприятный.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития желудочно-кишечной стромальной опухоли

Не известны

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития желудочно-кишечной стромальной опухоли

Не известны

Пути снижения риска развития рака желудочно-кишечной стромальной опухоли

Учитывая тот факт, что внешние факторы, ассоциирующиеся с высоким риском развития ГИСО, не известны (несмотря на то, что большинство случаев ГИСО является соматическим), эффективные меры профилактики не разработаны.



МРТ картина брюшной полости, дольчатой педиатрической ГИСО антрального отдела желудка с метастазами в лимфатические узлы и в печень у 13-летней больной, которая обратилась с геморрагической анемией (из-за изъязвления опухоли). Патогистологическое исследование обнаружило бифазическую гистоструктуру (сочетание веретенообразного строения с эпителиоидным). Гены *KIT* и *PDGFRA* были не мутированными в опухолевых клетках. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Otto C et al. *Diagnostic Pathology* 2013; 6: 52-58.

Важно отметить, что спорадическая ГИСО с мутациями в гене *NF1* демонстрирует совсем другой характер, в отличие от двух вышеупомянутых спорадических типов ГИСО. Так, ГИСО с мутациями в гене *NF1* в основном развивается в кишечнике, часто множественное, исключительно с веретенообразной гистологией. Данный тип ГИСО не демонстрирует мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* и не чувствителен к лечению иматинибом.

ГЛАВА

19

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Несмотря на то, что гастроинтестинальные нейроэндокринные опухоли (ГИНЭО) наблюдаются очень редко, они представляют собой вторую после карциномы самую распространенную злокачественную опухоль гастроинтестинальной системы. Заболеваемость данными опухолями составляет 1,5 (2 для мужчин, 1 для женщин) новых случая на 1 000 000 населения в год по всему миру. Считается, что данные цифры могут быть намного больше, так как, по данным аутопсии, данные опухоли обнаруживаются в 0,8-10% случаев. Это объясняется тем, что большинство случаев ГИНЭО имеет индолентное клиническое течение и не обнаруживается у большинства больных.

Заболеваемость ГИНЭО повышается по мере улучшения диагностики данных опухолей. По данным SEER (США), в сравнении с 1973 г. в 2004 г. показатель заболеваемости ГИНЭО повысился в США в 5 раз (соответственно 1 09 100 000 и 5 25 100 000). По отношению к светлокожему населению данные опухоли наблюдаются слегка чаще у афроамериканцев. У мужчин данные опухоли наблюдаются слегка чаще (в 1,2 раза). В течение последних 2-3 десятилетий заболеваемость ГИНЭО повысилась в 2 раза, что объясняется повышением осведомленности врачей о данной патологии и улучшением диагностики для обнаружения упущенных опухолей.

Факторы риска для развития гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей

В отличие от карциномы гастроинтестинальных органов, факторы риска для ГИНЭО систематически не определены. Несмотря на это, подвержение воздействию некоторых факторов ассоциируется с чуть высшим риском.

ВОЗ классифицирует ГИНЭО следующим образом (2010 г.):

- нейроэндокринные опухоли
- градация 1
- градация 2
- нейроэндокринные карциномы
- градация 3

Следует отметить, что, согласно классификации ВОЗ в 1980 г., нейроэндокринные опухоли всех 3-х градаций назывались «карциноиды». Поэтому нередко в литературе данные опухоли описываются под названием «карциноид», несмотря на то, что данный термин ошибочно указывает на доброкачественную природу упомянутых опухолей. Важно отметить, что большинство ГИНЭО имеет злокачественный потенциал и отдает метастазы. Необходимо отметить, что в настоящее время термин «карциноид» сохраняется как исключение для нейроэндокринных опухолей легкого и бронха.

По данным SEER, в США ГИНЭО чаще обнаруживаются в прямом (30%) и тонком (23%) кишечниках, реже в поджелудочной железе (11%). В восточных странах, наоборот, ГИНЭО чаще обнаруживаются в поджелудочной железе (55%), реже в прямой кишке (11%). ГИНЭО почти не наблюдаются в пищеводе, так как эндокринные клетки в пищеводе крайне редкие.

- курение
- прием алкоголя

Мнения о роли курения и приема алкоголя в повышении риска развития ГИНЭО противоречивы. Несмотря на это, чрезмерное употребление алкоголя и «тяжелое» курение считаются факторами риска для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Заболевания, способствующие развитию гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей

- хронический панкреатит
- хронический атрофический гастрит
- пернициозная анемия

Есть данные о том, что риск развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы значительно выше у лиц с хроническим панкреатитом. Не исключается, что это связано с частым контрольным обследованием этих больных.

Есть данные о том, что при хроническом атрофическом гастрите повышается риск развития нейроэндокринных опухолей желудка. Аналогичный риск остается и для больных пернициозной анемией, так как пернициозная анемия всегда развивается на фоне хронического атрофического гастрита. 70-80% нейроэндокринных опухолей желудка связано с хроническим атрофическим гастритом.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей

Большинство случаев ГИНЭО спорадическое. Несмотря на это, кроме определенных наследственных синдромов, другие факторы риска не хорошо известны.

- синдром MEN 1
- болезнь von Hippel-Lindau
- нейрофиброматоз 1 типа
- туберозный склероз
- наследственные мутации в гене PALB2

Синдром MEN1 (*multiple endocrine neoplasia 1*) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *MEN1* (11q13.1). Данный синдром также называется синдромом *Wermer*. Синдром MEN1 также может развиваться и в результате постзиготической мутации (*de novo* мутации) в упомянутом гене. Ген *MEN1* обеспечивает инструкцией при синтезе протеина *menin*, основной функцией которого является ремо-

В Японии показатель заболеваемости ГИНЭО в 2010 г. стал в 1,8 раза больше по отношению к 2005 г. (соответственно, 35 100 000 и 21 100 000), что объясняется улучшением диагностики данных опухолей.

1-3-2,8% случаев панкреатических новообразований приходится на долю нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Панкреатические нейроэндокринные опухоли наблюдаются в нижеследующих вариантах:

- нефункциональные опухоли - 66-91%,
- инсулинома - 3-21%,
- гастринома - 4-8%,
- глюкагонома - 1-5-3%,
- ВИПома - 0,6-1%,
- соматостатиннома - 0-3%.

В Японии в 2010 г. процент нефункционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы стал в 1,5 раза больше по отношению к 2005 г. (соответственно, 65% и 43%).

ГИНЭО желудка делятся в 3 типа.

- **I тип** - развивается в теле и дне желудка в результате гипергастринемии и ECL-клеточной гиперплазии. Данный тип составляет 70-80% случаев ГИНЭО желудка и ассоциируется с хроническим атрофическим гастритом и ваготомией (редко длительным применением блокаторов протонной помпы), множественные, маленькие (<1 см), индолентные, редко (<10% случаев) отдают метастазы.

- **II тип** - развивается в результате гипергастринемии и ECL-клеточной гиперплазии. Данный тип составляет 5-10% случаев ГИНЭО желудка и часто ассоциируется с синдромом Zollinger-Ellison и синдромом MEN1. множественные, маленькие (<1 см), индолентные, по сравнению с I типом слегка чаще отдают метастазы.

- **III тип** - составляет 10-15% случаев ГИНЭО желудка и не ассоциируется с predisposing состояниями. Данный тип типично солитарный, чаще размером >2 см. Спиральные метастазы обнаруживаются в 50% случаев.

ГИНЭО желудка не ассоциируется с другими наследственными синдромами, описанными в тексте.

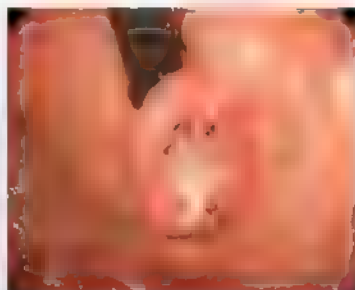
дегирование хроматина. При синдроме *MEN1* продуцируется аномальный, короткий, нестабильный менин, который быстро расщепляется. Один из каждых 30 000 людей может страдать данным синдромом (см.: глава 36), и представители обоих полов поражаются одинаково. Ген *MEN1* имеет высокий потенциал пенетрации, так как признаки данного синдрома обнаруживаются в 50% случаев к возрасту 20 лет, в 95% случаев к возрасту 40. В возрасте до 5 лет не обнаруживаются никаких признаков наследственной мутации данного гена. Диагноз очень редко ставится в возрасте до 10 лет. Синдром *MEN1* характеризуется нейроэндокринными опухолями – опухолями паращитовидных желез, поджелудочной железы (или двенадцатиперстной кишки) и гипофиза (синдром *PPP* – *parathyroid glands, pancreas and pituitary gland*). Данные опухоли продуцируют избыточное количество гормонов, которые проявляют соответствующие симптомы. Самым частым симптомом данного синдрома является гиперпаратиреозидизм, который характеризуется повышением титра кальция в крови, развитием почечных камней, остеопорозом, гипертензией, общей слабостью. В большинстве случаев *MEN1* опухоли не имеют агрессивное клиническое течение.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (в частности гастринома и инсулинома) представляют собой вторую после паратиреоидных опухолей самую частую манифестацию синдрома *MEN1* и обнаруживаются у 30-80% соответствующих больных (паратиреоидные опухоли обнаруживаются в 95%, опухоли передней доли гипофиза – в <30% случаев). Примерно 10% случаев ГИНЭО связывается с синдромом *MEN1*. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы могут наблюдаться в варианте гастриномы, инсулиномы, глюкагономы или ВИПомы. Риск развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у больных синдромом *MEN1* достигает 80% к возрасту 80 лет. Данные опухоли обычно доброкачественные, но нередко малигнизируются. Причину смертных случаев, связанных с синдромом *MEN1*, у многих больных (у 30% больных) составляет метастазирование процесса.

Гастриннома является самой распространенной функциональной панкреатической нейроэндокринной опухолью при синдроме *MEN1* и обнаруживается в 40-55% случаев. 20-30% случаев синдрома *Zollinger-Ellison* связано с синдромом *MEN1*. Гастринномы при синдроме *MEN1* чаще всего маленькие, мультицентричны и находятся в двенадцатиперстной кишке.

Инсулиномы являются второй после гастриномы самой распространенной опухолью при синдроме *MEN1* и обнаруживаются у 10-30% больных, обычно в возрасте до 35 лет. Инсулиномы при данном синдроме могут обнаружиться в виде панкреатической макроаденомы (>2 см) или множественных микроаденом по всей паренхиме поджелудоч-

Мутации в гене *MEN1* идентифицируются у 70-95% больных синдромом *MEN1*. Примерно в 2% случаев идентичного фенотипа обнаруживаются мутации в генах, кодирующих ингибиторы циклин-зависимых киназ *CDKN1A* (6p21.2), *CDKN2B* (9p21.3) и *CDKN2C* (1p32.3). Предполагается, что менин проявляет свое супрессорное действие путем метилирования промоторов вышеупомянутых генов.



Извлеченная нейроэндокринная карцинома желудка размером 4,0 см у 75-летнего больного. Доступно по ссылке: CC BY 3.0: Kubota K. et al. *Care Rep Med*, 2018, Article ID 948328.



MEN1-ассоциированная гастринома в теле желудка (стрелки) и утолщение стенок двенадцатиперстной кишки (головки стрелок) у 32-летнего мужчины. В анамнезе пролактинома, гиперпаратиреозидизм и семейный анамнез синдрома *MEN1*. Доступно по ссылке: CC BY 4.0: Keller H.L. et al. *Ochsner J.*, 2018, 18: 170-175.

ной железы. Глюкагономы при данном синдроме могут обнаруживаться в 3%, ВИПома (VIPoma) – в 1% случаев. Панкреатическая полипептидома (PPoma) – это редко обнаруживаемая при данном синдроме нейроэндокринная опухоль, которая никогда не демонстрирует функциональную активность. Следует отметить, что, по сравнению с соответствующими спорадическими опухолями, панкреатические нейроэндокринные опухоли, связанные с синдромом MEN1, обнаруживаются в более молодом возрасте (соответственно, в возрасте 30-50 лет и 10-30 лет).

Болезнь von Hippel-Lindau – это редкое генетическое расстройство, которое развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *VHL* (3p25.3). Структура и функция данного гена изучены достаточно точно, и он обеспечивает инструкцией при синтезе особого белка, который является частью комплекса протеинов (группа протеинов, которые функционируют вместе) – комплекса *VCB-CUL2*. Задание данного комплекса – способствовать расщеплению (деградации) протеинов, в которых больше нет необходимости в клетках. Деградация протеинов – это нормальный процесс, который поддерживает нормальные функции клеток (см. глава 29).

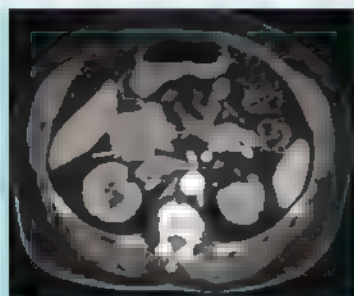
Болезнь von Hippel-Lindau характеризуется висцеральными кистами, доброкачественными (гемангиобластомами ЦНС и сетчатой оболочки глаза, феохромоцитомой) и злокачественными опухолями (раком почки, панкреатическими нейроэндокринными опухолями). Примерно один из 32 000-36 000 живых новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. Приблизительно в 20% случаев больные не имеют данную болезнь в семейном анамнезе, и она развивается в результате *de novo* мутаций (постзиготических мутаций) в соответствующем гене. Женщины и мужчины заболевают в равном соотношении. Предполагается, что ген *VHL* действует как ген-супрессор опухолевого роста.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы развиваются в 9-17% случаев болезни von Hippel-Lindau. Панкреатические нейроэндокринные опухоли обнаруживаются особенно часто при болезни von Hippel-Lindau 2 типа. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, обнаруживаемые при данной болезни, не демонстрируют функциональную активность, и по отношению к спорадическим панкреатическим нейроэндокринным опухолям имеют более благоприятный прогноз. В отличие от панкреатических кист, которые часто обнаруживаются при болезни von Hippel-Lindau, нейроэндокринные опухоли данного органа могут демонстрировать локальную инвазию или отдаленные метастазы.

Нейрофиброматоз I типа (болезнь von Recklinghausen) развивается в результате наследственных мутаций



КТ картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, секретирующей панкреатический полипептид у 43-летнего мужчины с синдромом MEN1. У больного паратиреоидитомы по поводу паратиреоидной гиперплазии в возрасте 16 лет в персональном анамнезе, паразитарные и панкреатические расстройства (у бабушки, у двух тетей, у дяди с отцовской линией, у отца и у сестры) в семейном анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Kemp M.H. et al. *Curr Rep Gastroenterol Med*, 2019; Article ID 9462942.



КТ картина опухоли в головке поджелудочной железы (стрелка) у больного синдромом von Hippel-Lindau. У больного высокий уровень гастрина в крови. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Varshney N. et al. *J Kidney Cancer VHL*, 2017; 4 (3): 20-29.

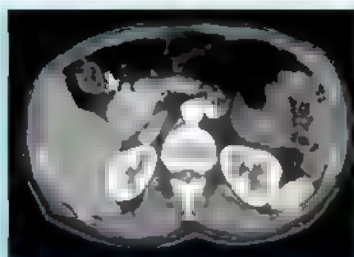
Нефункциональные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, ассоциирующиеся с синдромом von Hippel-Lindau, могут выявляться, когда они имеют меньшие размеры (по отношению к спорадическим случаям). Поэтому метастазы обнаруживаются у 1-20% больных при первых случаях, в 60-90% больных – при спорадических случаях. Это объясняется тем, что больные синдромом von Hippel-Lindau часто проходят контрольные обследования и нейроэндокринные опухоли могут обнаруживаться на более ранних стадиях.

(тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте. Ген *NF1* кодирует протеин *нейрофилин*, который относится к семье *гач-протенинов* и является супрессором опухолевого роста (см. главы 18, 37). Распространенность данного синдрома составляет 1:3 000–4 000. Почти половина случаев нейрофиброматоза I типа является первым случаем в семье, что свидетельствует о роли постзиготических мутаций (*de novo*) в данных случаях.

У 5–15% больных нейрофиброматозом I типа развивается злокачественная опухоль в течение их жизни. Наряду с другими злокачественными опухолями (нейрофибросаркомой, ГИСО), при нейрофиброматозе I типа повышается и риск развития ГИНЭО. ГИНЭО обнаруживаются у 1% больных нейрофиброматозом I типа и в основном наблюдаются в виде дуоденальной соматостатиномы и реже в виде нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (инсулиномы, гастриномы, нефункциональных эндокринных опухолей). В 30% случаев данного синдрома дуоденальные соматостатиномы обнаруживаются на стадии метастазирования (в лимфатические узлы или в печень). Примерно половина случаев дуоденальной соматостатиномы развивается благодаря нейрофиброматозу I типа.

Туберозный склероз (болезнь Bourneville) представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое характеризуется различными патологиями, в том числе доброкачественными и злокачественными опухолями в различных органах – в коже, в мозге, в почках, в органах зрения, в органах желудочно-кишечной системы, в легких, в сердце и т.д. Один из 6 000 (5 000–10 000) живых новорожденных рождается с туберозным склерозом. Данное расстройство развивается в результате наследственных мутаций в генах *TSC1* (9q34.13) и *TSC2* (16p13). *TSC1* кодирует *гамартин (hamartin)*, *TSC2* – *туберин (tuberin)*. Гамартин и туберин вместе формируют супрессорный комплекс опухолевого роста. Данный комплекс приводит Rheb (*Ras homolog enhanced in brain*) в пассивное состояние – связанное с ГДФ (Rheb в активном состоянии, связанном с ГТФ, является положительным эффектором mTOR-сигнального пути). Таким образом, инактивация (мутация) упомянутых генов в конечном итоге сопровождается активацией сигнального пути mTOR (см. глава 29). Примерно 70–80% случаев туберозного склероза развивается в результате постзиготических (*de novo*) мутаций в данных генах.

Наряду с другими опухолями, у больных туберозным склерозом также выше риск развития панкреатических нейроэндокринных опухолей (гастриномы, инсулиномы). Нейроэндокринные опухоли при данном генетическом расстройстве обнаруживаются в более молодом возрасте. Панкреатические нейроэндокринные опухоли обнаруживаются



КТ картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы у 62-летнего больного синдромом von Hippel-Lindau. У больного также множественные нейрофибромы кожи и «пятна от кофе с молоком». Доступно по лицензии CC BY 2.0. Nishi T. et al, *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 153–158

Глиомы зрительного пути развиваются у 15% детей до 6 лет с нейрофиброматозом I типа. Глиома может повредить оптический нерв, оптический хиазм или оптический тракт, вследствие чего создать проблемы со зрением.

У 1–4% больных нейрофиброматозом I типа развивается феохромоцитом в течение их жизни.



КТ картина соматостатиномы (показана стрелка) фатерова соска у 49-летней больной нейрофиброматозом I типа. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Deschamps L. et al *J Pancreas*, 2010, 11: 64–68

примерно в 3-9% случаев туберозного склероза, и у одной трети больных они представляют собой кистозное образование. Следует отметить, что нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы не являются основным компонентом патологии, связанных с туберозным склерозом.

Наследственные мутации в гене *PALB2* (16p12.2) характеризуются высоким риском развития рака молочной железы и являются причиной примерно 3% семейного рака поджелудочной железы (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует протеин *PALB2* (*partner and localizer B2*), который связывается с протеином *BRCA2* и становится партнером при выполнении функций последнего (см. глава 15, 21). Мутация в гене *PALB2* также повышает риск развития рака яичника и при гомозиготных состояниях приводит к развитию анемии Fanconi (см. глава 5). При мутациях в гене *PALB2* опухоль в поджелудочной железе может исходить как из экзокринных (в 95% случаев), так и из эндокринных клеток (в 5% случаев).

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей

- злокачественные новообразования в анамнезе
- избыточная масса тела и ожирение
- сахарный диабет в анамнезе
- гормонозаместительная терапия в анамнезе

Согласно данным, риск развития ГИНЭО значительно выше у лиц с раком желудка, саркомой раком желчного пузыря, раком яичника в семейном или персональном анамнезе. Данный анамнез ассоциируется с ГИНЭО особенно у представителей женского пола.

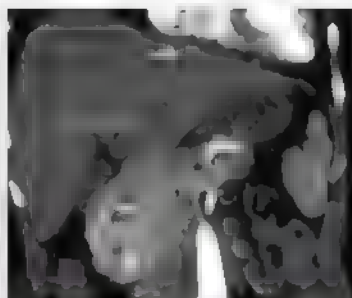
По данным, риск ГИНЭО немного выше у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

По данным, риск развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы значительно выше (в 5-8 раз) у лиц с сахарным диабетом 2 типа, особенно у лиц с недавно выявленным (в последнее три года) сахарным диабетом. Сахарный диабет 2 типа также ассоциируется с нейроэндокринными опухолями желудка у женщин.

По данным исследований, получение гормонозаместительной терапии ассоциируется с повышением риска развития нейроэндокринных опухолей тонкого кишечника в 2 раза.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей

Не известны



КТ картина (корональная) ангиодисплазии печени (1) и нефункциональной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, которая захватывает *a. gastroduodenalis* (11), у 63-летней больной туберозным склерозом. У больной также двусторонняя ангиомиолипوما почки и кальцифицированные субпанкреатические узлы. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Cansu A. et al. *J Clin Imaging Sci*. 2014; 4: 3-6.



*Пути снижения риска развития
гастроинтестинальных нейроэндокринных
опухолей*

В связи с тем, что недостаточно известны факторы окружающей среды, играющие роль в развитии ГИНЭО, не разработаны и меры для снижения риска развития данных опухолей. Тем не менее, не исключается, что следующие меры могут снизить данный риск:

- бросить курение: курящим людям не начинать некурящим,
- соблюдать сбалансированную диету и вести активный образ жизни

ГЛАВА 20

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Рак анального канала составляет 0,26% случаев всех злокачественных новообразований по всему миру по данным GLOBOCAN, 2020. Заболеваемость данной карциномой составляет примерно 1-2 новых случая на 100 000 населения в год. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 50 865 случаев рака анального канала (в ЕС – 9 249). Данный рак примерно в 2 раза чаще наблюдается у женщин по отношению к мужчинам. Каждый 795-й мужчина и каждая 470-ая женщина имеет риск развития данного рака в течение своей жизни.

Риск данного рака повышается по мере повышения возраста человека. Половина (48-52%) случаев плоскоклеточного рака анального канала наблюдается у людей старше 65 лет. Карцинома анального канала у городского населения встречается чаще по отношению к сельскому населению.

Заболеваемость раком анального канала продолжает повышаться. Темп повышения заболеваемости, половая особенность темпа различны в разных странах. По сравнению с 1990-ми гг., в настоящее время заболеваемость данной карциномой стала выше примерно на 60% в Великобритании. В последнее десятилетие заболеваемость данной карциномой стабильна у мужчин и на 44% стала выше у женщин (в общем на 28%). В Австралии темп повышения заболеваемости в 2 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами, а в США темп одинаковый у представителей обоих полов.

В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 19 293 случаев смерти (0,2% всех случаев смерти от злокачественных опухолей) от данной карциномы (в ЕС – 2 688).

Факторы риска для развития рака анального канала

- заражение HPV (HPV16, HPV18);

Рак анального канала составляет 1-2,5% всех случаев гастроинтестинальных злокачественных опухолей

Рак анального канала наблюдается в нижеследующих основных гистологических вариантах

- плоскоклеточная карцинома 75-80%,
- аденокарцинома 20-23%,
- мелкоклеточная карцинома – <1%,
- недифференцированная карцинома <1%.

В развитии *анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN)* играют роль те же факторы, которые способствуют развитию рака анального канала. Патогистологически выделяют три градации

- AIN 1 – патологические клетки обнаруживаются в нижней трети эпидермиса,
- AIN 2 – патологические клетки обнаруживаются в нижних 2/3 эпидермиса
- AIN 3 – патологические клетки обнаруживаются по полной толщине эпидермиса.

AIN 3 также называется "*carcinoma in situ*"

- заражение *HIV*
- курение

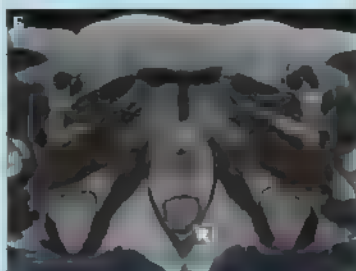
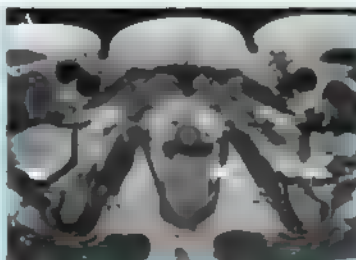
Заражение *HPV16* классифицируется МАИЗО как одна из причин рака анального канала, заражение *HPV18* и *HPV33* как возможная причина. Примерно 90% случаев рака анального канала в Великобритании связывается с *HPV* 84% (91% - для женщин, 75% - для мужчин) случаев плоскоклеточного рака (40% случаев аденокарциномы) анального канала *HPV*-позитивны. Плоскоклеточный рак анального канала является вторым после рака шейки матки по прочности ассоциации с инфекцией *HPV*. Плоскоклеточный рак анального канала в основном ассоциируется с *HPV16*, нежели с *HPV18* (соответственно, в 70% и 10% случаев). 1-5-4% случаев рака анального канала ассоциируется с *HPV6*, *HPV11* и *HPV31*. Риск заражения инфекцией *HPV*, следовательно, развития анального канала несравнимо выше у людей, занимающихся анальным сексом.

Заражение *HIV* классифицируется МАИЗО как одна из причин рака анального канала. Риск данного рака примерно в 30 раз выше у лиц с *HIV*-инфекцией по отношению к общему населению. Риск рака анального канала в 3-15 раз выше у гомосексуальных мужчин с *HIV*-инфекцией по сравнению с мужчинами нормальной сексуальной ориентации с данной инфекцией. Показатель заболеваемости раком анального канала у *HIV*-положительных гомосексуальных мужчин достигает до 80-130 новых случаев на 100 000 соответствующих лиц в год. У гетеросексуальных женщин, зараженных *HIV*-инфекцией, риск развития рака анального канала повышается в 10 раз. Следует отметить, что лица, зараженные *HIV*, часто заражаются и *HPV*-инфекцией (см. глава 27), так как обе инфекции в основном передаются половым путем.

По данным, риск развития карциномы анального канала примерно в 4-6 раз выше у курящих людей по отношению к некурящим. Данная связь считается независимой, и риск ассоциируется с числом выкуренных сигарет в день и продолжительностью стажа курения. Это объясняется тем, что компоненты дыма сигареты оказывают генотоксичный эффект на эпителий анального канала и у курящих людей риск заражения *HPV* выше благодаря ослаблению иммунного ответа.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака анального канала

- анальные внутриэпителиальные неоплазии
- болезнь Crohn
- анальный свищ
- анальная трещина



Одновременное обнаружение рака анального канала у пары традиционной сексуальной ориентации (без *HIV*-инфекции), ассоциированного с *HPV*, 6-инфекцией у обоих (А - у жены, Б - у мужа). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Mendez LC et al. *BMC Cancer*, 2018, 18: 884-89.



Анальная внутриэпителиальная неоплазия высокой градации (AIN 3) у 69-летнего *HIV* инфицированного мужчины. Топическое лечение 5-фторурацилом привело к регрессии поражения. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Snyder S M. et al. *Inf Agent Cancer*, 2010, 5 (Suppl 1): A41.

Анальная интритипициальная неоплазия (AIN) является предраковым заболеванием и ассоциируется с HPV (HPV16, HPV18, HPV22, HPV58, HPV83). Данные неоплазии с высоким риском (10-30%) перерождаются в плоскоклеточный рак анального канала. По внешнему виду они могут быть лейкоплакической (50-60%), веррукозной (25-35%), эритроплакической (10-15%) и боуеноидной (напоминающая болезнь Bowen - 5%)

По данным некоторых исследований, у больных болезнью *Crohn* риск развития рака анального канала выше в 3-4 раза. Данная ассоциация объясняется тем, что при указанной болезни также может поражаться анальный канал и периаанальная область, что повышает восприимчивость к канцерогенным агентам. Кроме того, применяемые при данной болезни иммуномодуляторы самостоятельно способны повышать риск заражения HPV, что является основной причиной рака анального канала.

По данным Американского Общества Клинической Онкологии, анальный свищ может повышать риск развития рака анального канала.

По данным некоторых исследований, риск развития рака анального канала значительно выше (примерно в 3 раза) у больных анальной трещиной. Это объясняется непрерывным раздражением, хроническими воспалительными изменениями, многократной эпителиальной регенерацией, которые сопровождают анальную трещину.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака анального канала

В отличие от карцином других отделов желудочно-кишечного тракта, наследственно-генетические мутации не играют значительной роли в развитии рака анального канала.

- анемия Fanconi

Анемия Fanconi – это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, ассоциированная с геном *RAD51C*, аутосомно-доминантная), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANC* (известно 18 таких генов) и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазией, гиперпигментацией кожи в виде «пятно от кофе с молоком», задержкой роста, микрофтальмией, мальформацией почек), прогрессирующей апластической анемией и высоким риском развития лейкемии и плоскоклеточной карциномы (см.: глава 5). Наряду с другими плоскоклеточными карциномами головы

AIN 1 и AIN 2 нередко регрессируют и иногда полностью исчезают без какого-либо лечения. Антиретровирусная терапия не влияет на регрессию.



Плоскоклеточный рак на фоне анальной интритипициальной неоплазии у 59-летнего гетеросексуального мужчины. При иммуногистохимическом исследовании не было выявлено ДНК HPV высокого риска. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Koormansch C et al. *Case Rep Pathol*, 2019, Article ID 2301640.

Несмотря на накопленные данные о том, что HPV-инфекция и анемия Fanconi способны развивать плоскоклеточные карциномы головы и шеи и ангиогенных органов по одним и тем же молекулярным механизмам. По данным E6 и E7 онкопротекторы HPV у общего населения нарушают FANCD1/BRC4-сигнальный путь репарации повреждения ДНК, в отличие от HPV-ассоциированной орофарингеальной карциномы, которая чаще всего развивается в ротовой полости. FA-ассоциированная карцинома чаще наблюдается в ротовой полости. Схожая картина наблюдается и в ангенитальной области. HPV-ассоциированная ангенитальная карцинома чаще всего развивается из шейки матки, а FA-ассоциированная карцинома чаще затрагивает вульву и анальный канал.

и шей, и аногенитальных органов, у больных анемией Falcomi выше и риск развития рака анального канала.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака анального канала

- рак влагалища или рак шейки матки в анамнезе
- сексуальное мультисексуальное партнерство
- холостяцкий образ жизни
- гомосексуализм
- пересадка органа в анамнезе
- расовая принадлежность

Риск рака анального канала выше у лиц с HPV-ассоциированными злокачественными опухолями, такими как рак шейки матки, рак влагалища и рак вульвы. В развитии рака анального канала в основном играет роль HPV16. Роль данного вируса в развитии плоскоклеточного рака различных органов связана с тем, что протеины HPV (E6 и E7) блокируют протеин p53 и Rb, которые действуют как супрессоры против деления клеток вне нормальных контрольных механизмов организма.

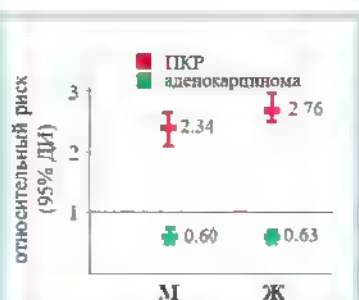
Сексуальное мультисексуальное партнерство ассоциируется с повышением риска развития рака анального канала. Это объясняется тем, что у лиц с множественными партнерами риск заражения HPV и HIV гораздо выше по отношению к людям, у которых один партнер.

По данным, риск развития плоскоклеточного рака анального канала в 6 раз выше у *неженатых мужчин* по отношению к женатым. При этом у незамужних женщин риск не выше по отношению к замужним женщинам.

Риск развития рака анального канала выше у *мужчин-гомосексуалистов*. В целом, у гомосексуальных рецетивных мужчин риск развития плоскоклеточного рака анального канала в 35-50 раз выше по отношению к мужчинам нормальной сексуальной ориентации.

Риск развития рака анального канала в 3-6 раз выше у лиц, *перенесших трансплантацию органов*. Это связано с иммуносупрессивными препаратами, которые люди принимают длительное время после пересадки органов. Риск наиболее высок у курящих реципиентов.

По отношению к светлокосым мужчинам у *чернокожих мужчин* риск рака анального канала немного выше. Данная разница не наблюдается между женщинами соответствующих рас. Риск рака анального канала ниже у латиноамериканских мужчин по отношению к мужчинам других рас. Пониженный риск не наблюдается у латиноамериканских женщин.



Изменение стандартизированного относительного риска развития анального рака у мужчин (М) и женщин (Ж) в 2008-2012 гг. по отношению к 1988-1992 гг. в странах с высоким уровнем дохода (ПКР - у людей > 60 лет). Повышенные риски ПКР в течение указанного периода объясняются изменением образа полового жизни. Согласно данным Kang Y-J et al (2018).

По данным Patel H S et al (2005), у 20% больных после ренальной трансплантации обнаруживается AIN. Согласно результату упомянутого исследования, распространенность HPV-инфекции составляет 47% у больных с ренальной трансплантацией в анамнезе, 23% - у больных сразу после трансплантации почки. По данным Albuqueque A. et al (2017), у больных с трансплантацией печени в анамнезе распространенность AIN3 значительно выше, при этом риск особенно высок у курящих реципиентов.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака анального канала

- вакцинация гардасилом и цервариксом в анамнезе

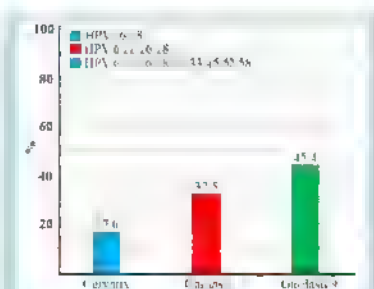
Вакцинация гардасилом (Gardasil) или цервариксом (Cervarix), которые предназначены для предотвращения заражения HPV, может снизить риск развития рака анального канала. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (*Food and Drug Administration, USA*) рекомендует проведение квадривалентной вакцинации против HPV (Gardasil) у женщин и мужчин в возрасте 9-26 лет для снижения риска злокачественных опухолей, связанных с данным вирусом

Пути снижения риска развития рака анального канала

Учитывая тот факт, что в развитых странах примерно 90% случаев рака анального канала связано с HPV, соответствующими мерами можно предупредить 9 из каждых 10 случаев данного рака

Ниже следующие меры могут снизить риск развития рака анального канала.

- проходить вакцинацию против HPV. Предпочтительнее пройти квадривалентную вакцинацию (Gardasil) против HPV. Для данной цели рекомендуется вакцинация как для девочек, и так и для мальчиков в возрасте 9-26 лет (до первого полового сношения),
- избегать анального сексуального сношения для предотвращения риска заражения HPV;
- ограничивать число сексуальных партнеров. Множество сексуальных партнеров повышает риск заражения HPV и HIV, которые являются сильными канцерогенными факторами для развития рака анального канала,
- отдавать предпочтение использованию презервативов при случайных сексуальных сношениях,
- бросить курение курящим людям и не начинать некурящим



Распространенность типов HPV, предотвратимых вакцинацией разного спектра, в аногенитальных образцах у гомосексуальных мужчин. Согласно данным King E M. et al (2015).

В США каждый четвертый, в Великобритании каждый третий человек заражен HPV. Примерно 90% людей имеют шанс иметь контакт с данным вирусом в течение своей жизни.

Квадривалентная вакцинация (Gardasil) способствует регрессии в 75% HIV-отрицательных случаев АИВ. Данная вакцинация даже может предотвратить рецидив при рецидивирующей анальной интраэпителиальной неоплазии высокой градации (АИН 3) у HIV-отрицательных больных.

ГЛАВА 21

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы – самая распространенная злокачественная опухоль у женщин. В 2020 г. было зарегистрировано 2 261 419 (в 2012 г. – около 1 68 млн) новых случаев рака молочной железы (11,7% всех злокачественных опухолей) по всему миру (355 457 – в ЕС), и тем самым он занял 1-е место в списке всех злокачественных опухолей организма человека, значительно опередив рак легкого. Каждая 8-я или 9-я женщина имеет риск развития рака молочной железы в течение своей жизни. Заболеваемость раком молочной железы повышается неуклонно последние 60 лет. Светлокожие и темнокожие женщины имеют более высокий риск по отношению к латиноамериканским и азиатско-тихоокеанским женщинам. Заболевание в несколько раз чаще встречается в развитых западных странах по отношению к малоразвитым странам. В Великобритании половину женщин, страдающих злокачественной опухолью, составляют больные раком молочной железы.

Демографическая разница в заболеваемости очень заметна, что, скорее всего, связано с кулинарной, культурной и географической особенностями, нежели с национальной характеристикой. Несмотря на тот факт, что рак молочной железы в 6 раз чаще встречается у американских женщин по сравнению с японскими, у внучек японских иммигрантов в Америке заболеваемость данной опухолью в 1,5 раза ниже по отношению к местным американкам.

Заболеваемость раком молочной железы повышается параллельно с возрастом. Если каждая из приблизительно 20 000 женщин моложе 25 лет имеет риск рака молочной железы, то тогда упомянутый риск имеется у каждой 8-й женщины к возрасту 80 лет. Иными словами, 75% всех случаев рака молочной железы наблюдается у женщин в постменопаузальном периоде (6–7% – в возрасте <40 лет). Заболеваемость раком молочной железы выше у женщин с

Рак молочной железы составляет 25% всех злокачественных опухолей, обнаруживаемых у женщин, и 15% случаев смерти от злокачественных новообразований у женщин приходится на долю данного рака, по данным 2012 г. Примерно половина случаев рака молочной железы и 38% случаев смерти от данной карциномы регистрируются в развитых странах, несмотря на то, что население упомянутых стран составляет 15–16% мирового населения.

Самая высокая заболеваемость раком молочной железы регистрируется в Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, Северной и Западной Европе, умеренная заболеваемость – в Центральной и Восточной Европе, Латинской Америке и странах Карибского бассейна, самая низкая – в Африке и Азии.

По сравнению с 1980-ми гг. заболеваемость раком молочной железы в западных странах повысилась на 30% к концу 1990-х гг., что объясняется широким применением гормонозаместительной терапии в указанный промежуток времени и улучшением скрининга данной карциномы.

высоким социально-экономическим состоянием. Мужчины тоже заболевают этой злокачественной опухолью, примерно 10-12% всех случаев рака молочной железы наблюдается у представителей мужского пола.

Несмотря на высокую заболеваемость раком молочной железы, смертность от указанного заболевания продолжает снижаться за последние два десятилетия. По данным стран Северной Америки, смертность снижается на 1,7% в год, а по данным стран ЕС, за последние 10 лет смертность от рака молочной железы снизилась на 9,8%. Несмотря на эти данные, рак молочной железы остается основной причиной смерти от злокачественных опухолей у женщин <65 лет. В 2020 г. было зарегистрировано 684 996 (в 2012 г. – около 522 000) случаев смерти от рака молочной железы по всему миру (91,826 в ЕС), что составило 6,9% всех случаев смерти от злокачественных заболеваний. Смертность от рака молочной железы выше у темнокожих женщин по сравнению со светлокожими, хотя заболеваемость значительно выше у последних.

Факторы риска для развития рака молочной железы

- подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена
- подвержение воздействию экзогенного эстрогена
- применение оральных контрацептивных препаратов
- применение гестагенов при беременности
- ограничение физической активности
- подвержение воздействию ионизирующей радиации
- регулярное употребление алкоголя
- курение
- работа в ночную смену
- подвержение воздействию ДДТ
- подвержение воздействию этиленоксида
- прием диоксина
- подвержение воздействию акриламида

Женский гормональный статус (гормональный статус у женщин обусловлен уровнями эстрогена, прогестерона и пролактина) в норме меняется в течение жизни по различным причинам, и эти изменения в какой-то степени отражаются в биохимических процессах, генетических структурах, тем самым в пролиферации и делении клеток молочной железы. Развитие рака молочной железы гормонально зависимо. Поэтому любой фактор, нарушающий женский гормональный баланс, может влиять на риск развития рака молочной железы. Следует отметить, что факторы, которые способствуют развитию рака молочной железы, разные у

Начиная с 2000 г. заболеваемость раком молочной железы снизилась в США, Великобритании, Австралии и Франции, что объясняется тем, что в упомянутых странах гормонозаместительную терапию стали применять все реже. В последнее время заболеваемость раком молочной железы повысилась в странах Азии и Африки, что связывается с «вестернизацией» образа жизни.

По сравнению с 1990-ми гг. в Северной Америке и Европе смертность от рака молочной железы снизилась на данный момент, что объясняется тем, что все больше случаев данной карциномы могут обнаружиться на ранних стадиях благодаря маммографии и улучшилось лечение рака молочной железы.

Согласно классической гистологической классификации, рак молочной железы делится на два основных варианта:

- дуктальная аденокарцинома – 75-80%
- лобулярная карцинома – 10%

Оба варианта в дальнейшем делятся на инвазивную (*infiltrating*) и инвазивную карциному.

Дуктальная аденокарцинома исходит из протокового эпителия, лобулярная аденокарцинома – из альвеолярного эпителия молочной железы.

По сравнению с инвазивной дуктальной аденокарциномой инвазивная лобулярная карцинома чаще бывает двусторонней и чаще отдает метастазы на плевральнокардиальную поверхность.

Редкие патогистологические варианты рака молочной железы:

- медуллярная карцинома – 1-7%
- туллярная карцинома – 4%
- мушкетерная карцинома – 2%
- крибриформная карцинома – 6%
- микропапиллярная карцинома – 1%

За исключением двух последних вариантов все другие варианты сопровождаются относительно благоприятным прогнозом.

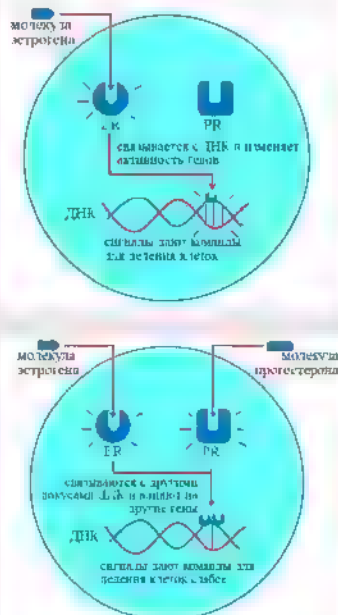
женщин пременопаузального и постменопаузального возраста.

Определенные факторы (раннее менархе, отсутствие беременности, первые роды в более старшем возрасте, поздняя менопауза, короткий период кормления грудью и др.), связанные с женским гормональным статусом, модифицируют воздействие эндогенного эстрогена, тем самым повышают риск развития рака молочной железы.

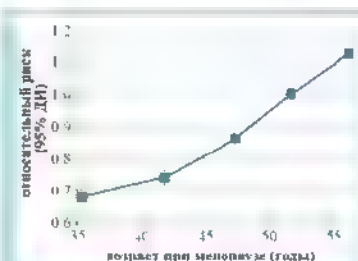
Роль подвергания воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена различна в развитии рака молочной железы у женщин пременопаузального и постменопаузального возраста. Так, подвергание воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена повышает риск развития рака молочной железы у женщин постменопаузального возраста. Рак молочной железы в пременопаузальном периоде не ассоциируется с высоким уровнем эстрогена. Наоборот, риск рака молочной железы в пременопаузальном возрасте на 56% выше у женщин с очень высоким уровнем антиэстрогенного гормона андрогена. Повышение уровня эстрогена в постменопаузальном периоде тоже повышает риск рака молочной железы (в 2 раза).

Раннее менархе (<12 лет) и **поздняя менопауза** (>55 лет) значительно повышают риск развития рака молочной железы. Начало менархе на год раньше повышает риск развития рака молочной железы больше, чем опоздание менопаузы на один год. Если риск развития рака молочной железы, связанный с ранним менархе, повышается на 5% на каждый преждевременный год, тогда указанная цифра составляет примерно 3% на каждый задержанный год менопаузы. Следует отметить, что длительность репродуктивного возраста (от начала менархе до завершения менопаузы) имеет отношение к риску развития ER/PR-положительной и лобулярной карциномы молочной железы.

Беременность на определенное время прекращает процесс подвергания эстрогенному воздействию клеток молочной железы. Кроме того, она уменьшает число менструальных циклов, которое имеет отношение к риску развития рака молочной железы. По этой же причине женщины, которые никогда не беременели, имеют на 25% выше риск развития рака молочной железы по отношению к рожавшим женщинам. Риск рака молочной железы снижается примерно на 7% на каждые роды. У женщин, впервые рожавших в возрасте старше 30 лет, в 2-5 раз выше риск развития рака молочной железы по отношению к тем, у которых первые роды были в возрасте под 18. Следует отметить, что первые роды на год позже повышают риск развития рака молочной железы на 3%, и данная ассоциация ограничивается для ER/PR-положительной карциномы. Следует отметить, что HER2-положительный и трипл-отрицательный (*triple-negative*) рак молочной железы не ассоциируется с возрастом первых родов и числом родов.



Рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона (PR) вовлечены в активацию и деактивацию определенных генов (таких около 470) в клетках молочной железы. Активация ER без активации PR приводит к более быстрому делению клеток. Образно говоря, сигналы, передаваемые активацией PR, меняют характер сигналов, передаваемых активацией ER.



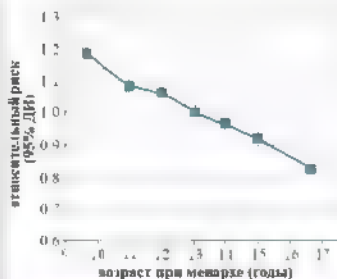
Изображено, иллюстрирующее риск развития рака молочной железы в зависимости от возраста менопаузы. Согласно данным Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012).

Примерно 3% случаев рака молочной железы связывается со *вскармливанием грудью* на протяжении менее 6 месяцев на каждого ребенка. Вскармливание грудью младенцев в течение 12 месяцев снижает риск развития рака молочной железы на 43%, а вскарммливание до конца лактационного периода – на 12% на каждого ребенка. Риск рака молочной железы на 22% ниже у женщин, вскармливающих грудью, по отношению к тем, которые не вскармливали никогда. Специалисты вычислили, что средним числом родов и вскармливанием младенцев до конца лактационного периода можно снизить риск развития рака молочной железы вполнину в развитых странах, где заболеваемость очень высока. Следует отметить, что вскармливание грудью снижает риск ER/PR/HER2-положительного рака молочной железы. Риск трипл-отрицательного рака не ассоциируется со вскармливанием грудью.

До конца XX столетия данные о роли выкидышей и абортов в развитии рака молочной железы были противоречивы. Но в последнее время мнения всех специалистов в этом вопросе одинаковы, и, согласно этим мнениям, выкидыши и аборты не повышают риск развития рака молочной железы.

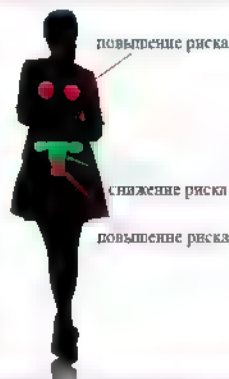
Подвергание воздействию экзогенного эстрогена происходит при получении *гормонотаместительной терапии* в периоде менопаузы или в постменопаузальном периоде. Гормонотаместительная терапия назначается соответствующим женщинам для облегчения общих симптомов менопаузы (приливы, сухость в вагине) и старения, а также для предотвращения остеопороза. Гормонотаместительная терапия повышает риск развития рака молочной железы приблизительно на 25% спустя 5 лет от начала терапии комбинацией эстрогена/прогестина. Риск рака молочной железы выше на 55-100% у женщин, принимавших гормонотаместительную терапию, по сравнению с теми, которые никогда ею не пользовались. Риск не повышается у женщин, применявших гормонотаместительную терапию более чем 5 лет назад. Следует отметить, что примерно 1% случаев рака молочной железы в западных странах связывается с данным фактором.

Согласно соответствующей классификации МАИЗО (IARC), текущее и недавнее применение оральных контрацептивных препаратов, которые содержат эстроген и прогестерон, классифицируется как причина рака молочной железы. Приблизительно 1% случаев данной карциномы в западных странах связывается с указанным фактором. Женщины, применяющие или применявшие оральные контрацептивные препараты, имеют на 24% выше риск развития рака молочной железы. После прекращения оральных контрацептивных препаратов риск снижается, и спустя 10 лет после их отмены женщины освобождаются от лишнего риска. Повышение риска рака молочной железы более связано



Изображение, иллюстрирующее риск развития рака молочной железы в зависимости от возраста менархе. Согласно данным Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012)

ER PR-положительная карцинома хорошо поддается лечению гормональными препаратами и химиотерапией. *HER2-положительная карцинома* молочной железы более агрессивная. *ER PR HER2-отрицательная (трипл-отрицательная) карцинома* самая агрессивная и составляет 10-20% случаев рака молочной железы. Отрицательный результат теста на *Е-кадгерин* указывает на дольковое происхождение карциномы.



Влияние оральных контрацептивных препаратов на риск развития карцином женских половых органов

с возрастом, когда впервые были использованы оральные контрацептивные препараты (чем раньше, тем выше риск), нежели с длительностью применения указанных препаратов.

Применение диэтилstilбестрола при беременности классифицируется МАИЗО как причина рака молочной железы. Риск рака молочной железы примерно на 30% выше у женщин, применявших данный препарат при беременности, который выписывали с 1940 по 1971 г. для предупреждения выкидыша при беременности (см. глава 26). Мнения о роли подвращения воздействию диэтилstilбестрола *in utero* в повышении риска рака молочной железы противоречивы. Есть данные о том, что риск карциномы молочной железы повышается в 2 раза у дочерей, чьи матери использовали данный препарат при беременности.

Результаты многочисленных исследований доказали, что физическая активность снижает риск развития рака молочной железы независимо от возраста. Наоборот, сидячий образ жизни (ограничение физической активности) значительно повышает риск развития молочной железы.

Подвержение воздействию рентгеновского и гамма-излучения классифицируется МАИЗО как причина рака молочной железы. Примерно 1% рака молочной железы связывается с ионизирующей радиацией. Подвержение воздействию ионизирующей радиации, включая радиотерапию в области грудной клетки, в том числе мантисвидную радиотерапию (*mantle field radiotherapy*) при лимфоме Hodgkin, в дальнейшем повышает риск развития рака молочной железы. Риск развития рака противоположной молочной железы на 9-11% выше у женщин, которые раньше получили радиотерапию по поводу рака молочной железы. В таких случаях рак молочной железы развивается спустя десятилетия или больше от момента экспозиции. Примерно 11% злокачественных опухолей, индуцированных радиотерапией, приходится на долю рака молочной железы. Диагностическая радиоэкспозиция тоже повышает риск рака молочной железы. Примерно 0.1% случаев рака молочной железы связывается с диагностической радиацией (0.03-0.06% с маммографией). Проведение компьютерной томографии в детстве или в подростковом возрасте не повышает риск развития рака молочной железы. Повышение риска молочной железы наблюдалось и у жертв в Хиросиме.

Регулярное употребление алкоголя является независимым этиологическим фактором для развития рака молочной железы, доказана линейная связь между употреблением алкоголя и риском развития указанной опухоли. Примерно 6% рака молочной железы связывается с употреблением алкоголя. Риск развития рака молочной железы повышается на 7-12% на каждые 10 мл чистого алкоголя (это соответствует 25 мл виски, водки, коньяка или 85 мл вина) ежедневно. Роль алкоголя в повышении риска рака молочной железы

После того, как было выявлено, что аденокарцинома вагины и/или шейки матки у молодых женщин чьи матери использовали диэтилstilбестрол при беременности. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (*Food and Drug Administration, USA*) в 1971 г. запретило применение данного препарата. По приблизительным данным, до этого 5-10 млн женщин по всему миру (3 млн в США) применяли данный препарат при беременности. Несмотря на запрет в США, данный препарат использовался до 1977 г. во Франции, до 1980 – в Испании, до 1981 г. – в Италии и до 1983 г. – в Венгрии.



снижение риска

Влияние физической активности на риск развития карциномы в женских половых органах

У женщин, выпивающих примерно 450 мл вина (или 180 мл пива) в неделю, риск развития HR-положительной карциномы выше на 1%. Считается, что алкоголь повышает уровень эстрогена, что приводит к повышению риска HR-положительного лобулярного рака молочной железы. Женщины до 30 лет, выпивающие вышеупомянутое количество алкоголя, имеют в 3 раза больше риск развития доброкачественных патологий молочной железы по сравнению с непьющими женщинами.

объясняется тем, что алкоголь повышает уровень эстрогена в крови

Риск рака молочной железы на 12% выше у *курильщиц*, на 9% – у бывших курильщиц. Риск повышается параллельно с интенсивностью, длительностью курения и с возрастом, когда впервые начато курение. Начало курения до первой беременности повышает риск еще больше. Риск особенно высок у пременопаузальных женщин и у лиц без избыточного веса и ограничивается развитием ER-положительного (не трипл-негативного) рака молочной железы

Нарушение суточного цикла ввиду работы в ночную смену классифицируется МАИЗО как вероятная (группа 2A канцерогенных агентов) причина рака молочной железы. Примерно 4-5% случаев рака молочной железы связывается с работой в ночной смене. Риск рака молочной железы примерно на 20% выше у женщин, работавших (работающих) в ночную смену. Это объясняется тем, что риск рака молочной железы повышается под воздействием искусственного освещения. Искусственное освещение, связанное с ночной работой, сопровождается низким уровнем мелатонина. У женщин с высоким уровнем мелатонина риск рака молочной железы ниже, так как мелатонин редуцирует уровень циркулирующего эстрогена.

Мнения о роли *дихлордифенилтрихлоретана* (ДДТ), который раньше был использован в качестве пестицида (после 1969 был запрещен во многих странах, в 1972 – запрещен в США), в развитии рака молочной железы спорные. Это вездесущее вещество разлагается в природе крайне медленно, по пищевой цепи передается другим звеньям, накапливается в жировой ткани у животных и медленно их отравляет (см. глава 13). ДДТ имеет эстрогенную активность, тем самым повышает риск развития рака молочной железы (примерно в 4 раза) у женщин и феминизацию у мужчин. Есть мнения о том, что девушки, подвергавшиеся воздействию ДДТ до половой зрелости, имеют в 5 раз выше риск развития рака молочной железы. Помимо этого, есть данные о том, что ДДТ может способствовать развитию болезни Alzheimer

Подвержение воздействию этиленоксида классифицируется МАИЗО как возможная причина рака молочной железы. Люди подвергаются воздействию этиленоксида по роду работы, связанной с производством данного вещества. Этиленоксид используется в производстве шампуней, детергентов, дезинфектантов, антифризов и как мономер в синтезе пластических масс и т.д. Кроме того, этиленоксид используется как fumigant в приготовлении молотых специй и других обработанных натуральных специй, а также как увлажнитель в продукции некоторых косметических средств. Таким образом, возможен контакт с этиленоксидом и при использовании соответствующих моющих и дезинфи-

У бывших курильщиц риск развития рака молочной железы остается надолго – в течение 20 лет после отмены курения. Риск особенно выше (35%) у женщин, у которых отмечается рак молочной железы в семейном анамнезе

У женщин, работающих в ночную смену, риск развития рака молочной железы повышается примерно на 3-3% на каждые 5 лет стажа работы. Риск наиболее высок у женщин со стажем более 20 лет в данном режиме

По данным соответствующих исследований, работа в ночную смену создает особенно высокий риск (риск повышается на 60%) для рака молочной железы у медсестер, что объясняется большей нагрузкой работы в данной области. Поэтому медсестрам, работающим в ночную смену, особенно рекомендуется проходить регулярные контрольные обследования относительно рака молочной железы

Учитывая тот факт, что примерно 11% (по данным опроса в Европейском Союзе) женщин работают в ночную смену (7% – постоянно), не трудно вообразить, какую долювую часть занимают случаи рака молочной железы, связанные именно с этим фактором, в структуре всех случаев упомянутой карциномы

ДДТ широко применялся после второй мировой войны в борьбе против малярии и тифа, а также в сельском и лесном хозяйстве. В 1950-1960 гг. почти все люди в США были подвержены воздействию ДДТ. Пик продукции данного инсектицида был достигнут в 1966

Несмотря на то, что применение ДДТ было запрещено во многих странах примерно 30 лет назад, в данный момент упомянутый инсектицид широко применяется в Тропической Африке (в Африке к югу от Сахары) и во многих странах Азии в борьбе против малярии. ВОЗ предлагает постепенно прекращать применение ДДТ в мире к 2020 г. По данным соответствующих исследований, ДДТ в лабораторных условиях способен активизировать ген *HFR2* ген в клетках молочной железы

цирующих средств. У женщин, подвергающихся интенсивному воздействию этиленоксида, в 2-3 раза выше риск развития рака молочной железы по отношению к женщинам, имеющим неинтенсивный контакт с ним

Дигоксин, который является сердечным гликозидом и применяется при сердечной недостаточности, классифицируется МАИЗО в группе 2В канцерогенных агентов (в группе возможных канцерогенов) и считается одной из возможных причин рака молочной железы. Согласно результатам соответствующего метаанализа, риск рака молочной железы у женщин, которые принимали дигоксин, примерно на 40% выше по сравнению с женщинами, которые никогда его не принимали. Это объясняется схожестью его химической структуры с эстрогеном

Подвержение воздействию акриламида считается возможной причиной рака молочной железы. Люди подвергаются воздействию акриламида в составе сигаретного дыма и определенной пищи (жареного картофеля, чипсов, хлопьев на завтрак, сливового сока, консервированных черных оливок, кофе и т.д.). Кроме того, человек может подвергаться воздействию данного соединения в связи с особенностью профессии (в индустрии красок, бумаги и т.д.). В организме акриламид превращается в глицидамид, который является более канцерогенным агентом, чем акриламид (см.: глава 15). Несмотря на то, что акриламид классифицируется МАИЗО в группе 2А канцерогенных агентов (в группе вероятных канцерогенов), результаты некоторых исследований не подтверждают роль данного соединения в повышении риска развития рака молочной железы

Следует отметить, что примерно 27% случаев рака молочной железы связано с особенностями образа жизни, который концентрирует в себе разные канцерогенные факторы в разных комбинациях

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака молочной железы

ожирение

- *внутрипротоковая папиллома*
- *атипическая протоковая гиперплазия*
- *атипическая долевая гиперплазия*
- *склерозирующий аденоз*
- *радиальный рубец (комплексное склерозирующее повреждение) молочной железы*
- *фиброаденома молочной железы*

В литературе достаточно много данных, подтверждающих повышение риска рака молочной железы в постменопаузальном периоде у женщин с ожирением и избыточной массой тела. Повышение риска данного рака в постменопаузальном периоде связано с тем, что уровень

Дигоксин представляет собой сердечный гликозид, полученный естественным образом из растения *Нарциссия шерстистая* (*Digitalis lanata*). Влияние дигоксина на молочные железы объясняется его стероидным строением и его способностью соединения с эстрогеновым рецептором на клетках молочной железы. Рак молочной железы у женщин, принимавших дигоксин, чаще демонстрирует ER-положительный профиль

Данные об ассоциации *потерянного воздействия оксигормона* с повышением риска развития рака молочной железы противоречивы

Ранее существовавшие предположения о том, что прием антигипертензивных препаратов группы блокаторов кальциевых каналов в течение длительного времени (>5 лет) повышает риск развития рака молочной железы, не подтвердились в исследованиях последних лет



Влияние массы тела женщины на риск развития рака молочной железы зависит от стадии периода ее жизни. Несмотря на то, что контроль массы тела является эффективной стратегией для снижения риска молочной железы, однако при этом должна учитываться и стадия периода жизни. Для снижения риска рака молочной железы в пременопаузальном периоде не рекомендуется низкий ИМТ, и наоборот, высокий ИМТ не рекомендуется в постменопаузальном периоде

эстрогена в крови повышается у женщин с избыточной массой тела. В постменопаузальном периоде яичники прекращают продуцировать эстроген, и жировая ткань становится основным источником продукции эстрогена (путем превращения андростенедиона в эстроген). Высокий уровень эстрогена у соответствующих женщин способствует повышению риска развития молочной железы. По мере повышения веса жировой ткани повышается и риск развития рака молочной железы. Повышение *индекса массы тела* (ИМТ) на каждые 5 кг/м^2 повышает риск развития рака молочной железы на 8-10%. Следует отметить, что если раннее менархе, отсутствие беременности в анамнезе и поздняя менопауза увеличивают срок подвергания эндогенному эстрогену у женщин в пременопаузальном периоде, то гормонозаместительная терапия и ожирение повышают уровень эстрогена в постменопаузальном периоде. Примечательно, что риск развития рака молочной железы у женщин с ожирением и избыточным весом ниже в пременопаузальном возрасте. У женщин с избыточной массой тела риск рака молочной железы постменопаузального периода на 50% выше по отношению к женщинам с нормальным весом. Установлено, что женщины с ожирением имеют на 30% выше риск смерти от рака молочной железы по отношению к худым женщинам. Следует отметить, что избыточная масса тела (как и возраст менархе и менопаузы) ассоциируется с риском добулярной карциномы сильнее, чем с риском дуктальной карциномы.

По данным, риск рака молочной железы на 30% выше у мужчин с избыточной массой тела и ожирением по отношению к мужчинам с нормальным весом тела.

Внутрипротоковая папиллома – это доброкачественная опухоль в виде бородавки, развивающаяся из эпителия молочных протоков. Она обнаруживается в основном в возрасте 35-50 лет. Внутрипротоковые папилломы могут быть солитарными, множественными (в 10% случаев) или в виде ювенильного папилломатоза (в 10% случаев). Множественные папилломы склонны наблюдаться у женщин более молодого возраста, чаще билатеральны и локализируются периферически, по сравнению с солитарными папилломами.

Внутрипротоковые папилломы обычно безболезненные, но некоторые женщины чувствуют дискомфорт вокруг соска. Данные новообразования характеризуются выделением из соска молочной железы, которое может быть серозным или кровавистым (примерно у половины соответствующих больных). Следует отметить, что причину патологического выделения из соска в 40-70% случаев составляет внутрипротоковая папиллома. Из-за того, что множественные внутрипротоковые папилломы часто находятся периферически, они редко сопровождаются выделением из соска. Иногда при самообследовании пальпируется небольшая масса за соском молочной железы, так как папилломы в большинстве случаев развиваются ближе к соску. Когда

У женщин с избыточной массой тела или ожирением риск ER/PR-положительного рака повышается в 4 раза больше, чем ER/PR-негативного рака молочной железы. Следует отметить, что инвазивная добулярная карцинома бывает ER/PR-положительной чаще, чем инвазивный дуктальный рак, и это доказывает, что факторы, связанные с экспозицией эстрогена, сильнее ассоциируются с добулярной карциномой по отношению к дуктальному раку. Приблизительно 9% случаев рака молочной железы в западных странах связано с указанным фактором.



Микроскопический вид внутрипротоковой папилломы (у 48-летней женщины) разрывающей ячейки из мелкого протока молочной железы, которая не может пальпироваться. С разрешения Dharam Ramani (webpathology.com)

процесс развивается из эпителия периферических протоков, процесс может не пальпироваться. Внутрипротоковая папиллома может перерождаться в рак, когда она содержит атипические клетки. В целом, внутрипротоковая папиллома повышает риск развития рака молочной железы в 2 раза. Множественные внутрипротоковые папилломы имеют выше риск трансформации в рак молочной железы (в 10-35% случаев). Таким образом, внутрипротоковые папилломы, развивающиеся из эпителия периферической части дуктальной системы, более склонны к злокачественной трансформации.

Ювенильный папилломатоз (болезнь «швейцарского сыра») молочной железы наблюдается у женщин более молодого возраста в возрасте 10-44 лет. Указанная патология проявляется безболезненной, подвижной массой в молочной железе, которая при пальпации принимается за фиброаденому. Ювенильный папилломатоз молочной железы имеет высокий риск злокачественной трансформации (повышает риск развития рака молочной железы в 7 раз), особенно в билатеральном случае. Родственники больной ювенильным папилломатозом тоже имеют высокий риск развития рака молочной железы.

Атипическая протоковая (дуктальная) гиперплазия (гиперплазия клеток протокового эпителия с атипией), это состояние, при котором клетки эпителия молочных протоков характеризуются патологическим атипическим ростом, что диагностируется только патоморфологически. В норме молочные протоки покрыты двухслойным эпителием. При атипической дуктальной гиперплазии число слоев эпителия повышено благодаря патологическому делению соответствующих клеток и в некоторых участках имеется клеточный атипизм. Таким образом, в отличие от обычной гиперплазии, при атипической гиперплазии характер роста не схож с нормальным ростом. Следует отметить, что в 10% случаев биопсии по поводу доброкачественных процессов молочной железы обнаруживается атипическая гиперплазия.

Атипическая протоковая гиперплазия не пальпируется как масса в молочной железе. Она выявляется случайно при рутинной маммографии.

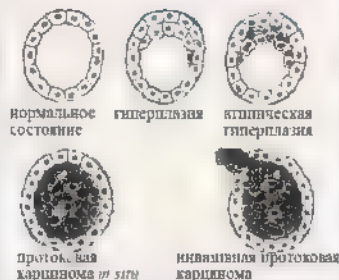
Несмотря на то, что при атипической протоковой гиперплазии характер роста патологический и наблюдаются некоторые (но не все) особенности *carcinoma in situ*, это состояние не является предраком. В модели карциногенеза молочной железы атипическая протоковая гиперплазия занимает переходную зону между доброкачественными и злокачественными заболеваниями. Это значит, что данная патология не является ни предраком, ни раком, она только лишь повышает риск развития рака молочной железы в дальнейшем. В целом, атипическая протоковая гиперплазия повышает риск развития рака молочной железы в 4-5 раз. В



Вид внутрипротоковой папилломы при дуктоскопии молочной железы. Доступно по лицензии CC BY 2.0 AJ Sarakbi et al. *Int Jem Surg Oncol*, 2006, 3: 1-8.



Микрофотография симптомаического образования верхненаружного квадранта у 41-летней женщины, которая пальпировала у себя безболезненную опухоль в последние 2 месяца. А - множественный папилломатоз, В - неинвазивная дуктальная карцинома. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Debnath D. et al. *Pathol Res Intl*, 2010. Article ID: 540590.



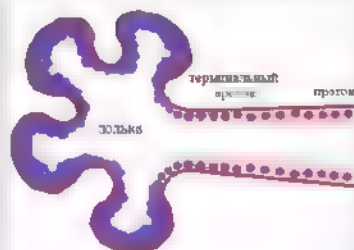
Схематическое изображение, иллюстрирующее патологические особенности атипической протоковой гиперплазии.

25-летнем контрольном периоде у 30% больных с атипической гиперплазией молочной железы наблюдается рак молочной железы

Атипическая долевая (лобулярная) гиперплазия (гиперплазия клеток долевого эпителия с атипией) это состояние, при котором клетки долевого эпителия характеризуются атипическим ростом, что диагностируется только патоморфологически. Тип гиперплазии (протоковый или лобулярный) в некоторых случаях определить с помощью светового микроскопа становится невозможным. В таких случаях для пояснения определяют *E-кадгерин* (отрицательный результат теста на *E-кадгерин* указывает на дольковое происхождение). Атипическая лобулярная гиперплазия тоже не пальпируется как объемный процесс в молочной железе. Она тоже выявляется случайно при рутинной маммографии. Атипическая лобулярная гиперплазия не является ни предраком, ни раком, она тоже как атипическая дуктальная гиперплазия, только лишь повышает риск развития рака молочной железы в дальнейшем. В целом, атипическая лобулярная гиперплазия повышает риск развития рака молочной железы в 3-5 раз.

Склерозирующий аденоз это пролиферативное состояние единиц терминального протока-дольки, которое является доброкачественной формой фиброкистозного изменения молочной железы. Причина развития склерозирующего аденоза не известна. Заболеваемость склерозирующим аденозом снижается в постменопаузальном периоде, что дает основание предположить, что эта патология является результатом glandулярной регрессии или инволюции в ненормальном образе. При склерозирующем аденозе, как и при аденозе, происходит гиперплазия долек молочной железы и сохраняется нормальная дольчатая архитектура. Но, в отличие от аденоза, при склерозирующем аденозе дольки окружаются интенсивной фиброзной тканью и перемежаются с ней, вследствие чего дольки становятся деформированными. При склерозирующем аденозе образуются множественные твердые узелки (*узловой склерозирующий аденоз*), интенсивная фиброзная ткань (*фиброзный склерозирующий аденоз*) и кисты небольшого размера (*кистозный склерозирующий аденоз*).

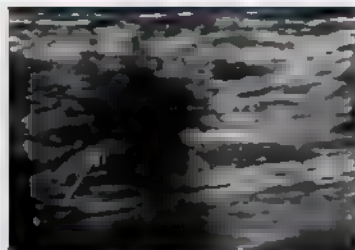
Больные склерозирующим аденозом переживают периодические боли в молочных железах и их нагрубание, связанные с менструальным циклом, особенно в лютеиновой фазе цикла. В большинстве случаев склерозирующий аденоз выявляется при рутинной маммографии. Без патоморфологического исследования биоптата, взятого из патологической зоны, отличить указанную патологию от рака молочной железы представляется трудным. Склерозирующий аденоз может быть локальным (очаговым) или диффузным процессом и клинически в 80% случаев не пальпи-



Схематическое изображение, иллюстрирующее атипическую лобулярную гиперплазию



Склерозирующий аденоз у 42-летней больной при медиолатеральной маммографии, которая обратилась с масталгией. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ozturk E, J Belg Soc Radiol, 2015, 9: 21-27



Ультрасонографическая картина склерозирующего аденоза у предыдущей больной. Данное исследование обнаружило массу со спикулами и соответствующей акустической тенью (стрелки)

руется. Следует отметить, что склерозирующий аденоз иногда может вызывать симптом «втяжения кожи», который характерен для рака молочной железы.

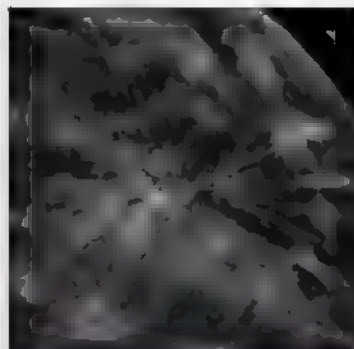
Склерозирующий аденоз повышает риск развития рака молочной железы в 1.5-2 раза. Поэтому это состояние принимается за промежуточное заболевание (в онкологическом плане) молочной железы.

Радиальный рубец (комплексное склерозирующее повреждение) молочной железы – это в действительности не рубец, а идиопатический пролиферативный очаг затвердевшей ткани молочной железы и представляет собой доброкачественную склерозирующую дуктальную гиперплазию. Следует отметить, что принято использовать термин «комплексное склерозирующее повреждение», когда размер указанного очага больше 1 см. Радиальный рубец наблюдается у женщин в возрасте 40-60 лет (заболевание очень редко у женщин моложе 40 и старше 60 лет). Данная патология обнаруживается у 1-2 женщин из 1 000 при скрининговой маммографии. Женщины с радиальным рубцом не чувствуют никаких симптомов.

Радиальный рубец в большинстве случаев не пальпируется (ощупывается только в 25% случаев). Поэтому радиальный рубец в основном обнаруживается случайно при рутинной маммографии или же при обследованиях, проведенных по другим причинам. Данное повреждение напоминает инвазивный дуктальный рак или скirroзный рак молочной железы при радиографических исследованиях. Поэтому дифференцировать радиальный рубец от рака молочной железы представляется возможным только на основании патоморфологического исследования биоптата, взятого из очага. Указанная патология повышает риск развития рака молочной железы в 2 раза. В 40-50% случаев радиальный рубец сопровождается атипической дуктальной гиперплазией или дуктальной карциномой *in situ* (или тубулярной карциномой молочной железы).

Фиброаденома молочной железы представляет собой распространенную доброкачественную фиброэпителиальную опухоль молочной железы, пиковым возрастом для которой является второе и третье десятилетия. Другими словами, фиброаденома молочной железы наблюдается в основном у женщин в возрасте моложе 30 лет. Примерно 10% женщин могут развивать фиброаденому молочной железы в течение своей жизни. У афроамериканцев заболеваемость выше. В 10-15% случаев фиброаденома наблюдается множественно. Причины развития фиброаденомы молочной железы не известны. Применение оральных контрацептивов в возрасте до 20 лет повышает риск развития фиброаденомы молочной железы.

Фиброаденомы хорошо ощупываются, когда размеры достаточно большие. Они округлые, консистенция твердая или жесткая, контуры гладкие и очень четко отличаются от



Радиальный рубец при цифровом крианиокаудальном томосинтезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Smetherman D.H., Gowhari L.F. *Ochsner J.*, 2019, 19: 219-222.



Большая филоидная опухоль у 60-летней больной с метастазами в легкие и печень. Опухоль росла до показанного размера за 6 лет. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Franceschini G. et al. *Clin Med (Ing Lib)*, 2016, 2: 54.

окружающей ткани молочной железы. При пальпации они напоминают стеклянные шарики, очень подвижны и безболезненны.

Течение фиброаденомы очень сильно зависит от возраста больной. Если у 1-2% соответствующих женщин старше 35 лет развивается инвазивный (*in situ*) рак молочной железы и в дальнейшем риск развития рака молочной железы остается выше, то у большинства женщин до 20 лет фиброаденома рассасывается спонтанно. В общем, фиброаденома повышает риск развития рака молочной железы в 2 раза. Фиброаденомы подвергаются атрофии (нередко инволюции) при менопаузе. Фиброаденома, сопровождающаяся другими патологиями (кистами >3 мм, склерозирующим аденозом, эпителиальной кальцификацией), называется *комплексной фиброаденомой* и повышает риск развития рака молочной железы еще больше — в 2-4 раза. Во время беременности фиброаденомы увеличиваются в размерах, а в периоде менопаузы они уменьшаются. В случаях резкого увеличения в размерах (если исключить при беременности) следует подозревать стромальную или эпителиальную злокачественную трансформацию. После удаления фиброаденомы возможно развития солитарной или множественной фиброаденомы на месте ее удаления. Удалять фиброаденомы молочной железы необходимо не всегда, а лишь в случаях деформации молочной железы опухолью, при болезненности, при наличии наследственного рака молочной железы в семейном анамнезе, в случаях переживания о перерождения фиброаденомы в рак и когда результат биопсии сомнителен.

В некоторых случаях отличить фиброаденому от филоидной опухоли представляется невозможным даже на основании патоморфологического исследования. В таких случаях во избежание гиподиагностики филоидной опухоли рекомендуется удалить опухоль хирургическим путем.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака молочной железы

Предполагается, что 5-10% случаев рака молочной железы развивается в результате наследственной предрасположенности. Рак молочной железы в анамнезе у одной из родственниц первой степени ассоциируется с повышением (в 3 раза) риска развития рака молочной железы. Наличие рака молочной железы в предменструальном периоде повышает риск развития указанной опухоли у дочерей больной в 3-11 раз. Иногда в таких случаях трудно определить причину семейного характера — связан ли рак молочной железы с факторами образа жизни или же связан с генетическими факторами. Таким образом, несмотря на то, что 20-30% больных раком молочной железы имеют как минимум одну родственницу с карциномой молочной железы в анамнезе, только 5-10% соответствующих женщин имеют

Филоидная опухоль (phylloides) от греческого значит листовидный) — это редкая разновидность ($<1\%$) опухолей молочной железы. В отличие от фиброаденомы, филоидная опухоль наблюдается в основном у женщин старше 40 лет. Филоидная опухоль, в отличие от рака молочной железы, развивается из клеток стромы молочной железы. Несмотря на это, филоидная опухоль еще содержит лобулярные и дуктальные элементы. Ее развитие связывают с гормональным дисбалансом.

Размеры филоидной опухоли могут варьироваться от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (до 35 сантиметров). Основная жалоба больных — наличие опухоли в молочной железе, которая безболезненная. Когда не обращается внимания на наличие образования в молочной железе, процесс может вызывать видимую выпуклость, увеличиваясь в размерах. Во многих случаях филоидную опухоль принимают за фиброаденому. Клиническая дифференциация этих двух разновидностей опухоли молочной железы основывается на двух параметрах: 1) филоидная опухоль наблюдается в старшем возрасте. Она очень редко встречается у женщин моложе 40 лет, а фиброаденома — старше 30 лет, 2) рост филоидной опухоли быстрее по отношению к фиброаденоме молочной железы. Филоидная опухоль может быть доброкачественной, промежуточной или злокачественной. Злокачественный вариант составляет 30% всех случаев. Она растет быстро (за пару недель или за месяц может достичь до 2-3 см), но редко распространяется за пределы молочной железы. Быстрый рост не означает, что опухоль злокачественная. Часто провоцирующим фактором быстрого роста является беременность. Доброкачественная филоидная опухоль встречается в более молодом возрасте, чем злокачественная. Филоидная опухоль имеет большую склонность к локальному рецидиву после ее удаления. Отдаленные метастазы редко развиваются при ее злокачественном варианте.

опознаваемые наследственные мутации в генах, которые ответственны за восстановление дефектов в ДНК, за регуляцию клеточных делений и клеточных циклов. В целом несмотря на то, что известны определенные гены, наследственные мутации в которых играют неопровержимую роль в предрасположенности к развитию рака молочной железы, в 70% соответствующих случаев причина и механизм наследуемости остаются неизвестными

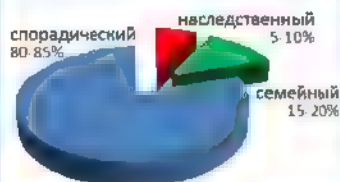
Связь рака молочной железы с наследственно-генетическими мутациями клинически предполагается на основании следующих критериев

- рак молочной железы в анамнезе у родственниц первой степени (у матери, сестер или дочерей), особенно в репродуктивном возрасте (в возрасте до менопаузы),
- рак молочной железы в анамнезе у двух или более родственниц второй степени (у бабушки, тетей или племянниц) с отцовской или материнской линии, особенно в репродуктивном возрасте,
- двусторонний (билатеральный) рак молочной железы в репродуктивном периоде,
- рак молочной железы или рак яичника в анамнезе у одной из родственниц первой степени,
- рак молочной железы или рак яичника в анамнезе у двух или более родственниц второй степени,
- рак молочной железы в анамнезе у одного родственника (мужчины)

Нижеследующие наследственные расстройства играют роль в развитии рака молочной железы

- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- синдром Li-Fraumeni
- синдром Peutz-Jeghers
- синдром Cowden
- синдром Lynch
- синдром семейного диффузного рака желудка
- атаксия телеангиэктазия
- синдром Bloom
- наследственные мутации в гене CHEK2
- наследственные мутации в гене PALB2
- наследственные мутации в гене BRIP1
- наследственные мутации в гене RAD51
- наследственные мутации в гене CDKN2A
- наследственная ретинобластома
- синдром неймегенского повреждения

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника развивается в результате наследственных мутаций в генах *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1) и ответствен за 20% случаев семейного рака молочной железы и



Диаграмма, иллюстрирующая соотношение наследственного рака в структуре рака молочной железы

Наследственно-генетические мутации при ER-положительных карциномах молочной железы составляют около 15% у женщин моложе 40 лет, около 10% у женщин в возрасте 40-60 лет и около 5% – у женщин старше 70 лет

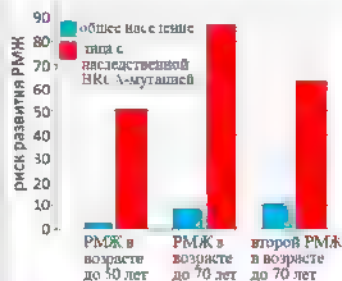
Разные этнические группы имеют различные генетические мутации, предрасполагающие к развитию рака молочной железы.

за 3-8% всех случаев данной карциномы. Оба гена являются генами-супрессорами опухолевого роста и в норме обеспечивают инструкцией при синтезе соответствующих протеинов, которые участвуют в восстановлении дефектов в ДНК. Мутации в генах *BRCA* (*breast carcinoma*) наследуются по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене *BRCA1* ассоциируются с очень высоким риском рака молочной железы (в 50-90% случаев), рака яичника (в 35-70% случаев), рака фаллопиевой трубы (риск выше в 50-100 раз), рака желудка (риск выше в 3-7 раз), рака поджелудочной железы (риск выше в 2-3 раза), рака толстого кишечника (риск выше в 2-5 раз), мутации в гене *BRCA2* рака молочной железы у женщин (в 50-80% случаев) и у мужчин (риск выше в 50-100 раз), рака яичника (в 12-25% случаев), рака предстательной железы (риск выше в 5-9 раз), рака желчного пузыря и желчных путей (риск выше в 5 раз), рака поджелудочной железы (риск выше в 4 раза), рака желудка (риск выше в 3 раза).

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* очень распространены в определенных популяциях (особенно у ашкеназских евреев). Так, если каждая из 40 ашкеназских женщин является носителем мутации в генах *BRCA*, тогда каждая из 400-500 женщин нееврейского населения имеет наследственные мутации в указанных генах. По этой причине ашкеназские женщины имеют наивысший риск развития рака молочной железы. Рак молочной железы, развивающийся в результате наследственных мутаций в генах *BRCA1* часто ассоциируется с недостаточной экспрессией рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), недостаточной активностью гена *HER2* (трипл негативным раком молочной железы) и с высокой градацией рака. По данным, рак молочной железы, развивающийся на фоне наследственных мутаций в генах *BRCA2*, часто ER-положительный и наблюдается в более старшем возрасте по сравнению с данной карциномой, ассоциирующейся с мутациями в генах *BRCA1*. Рак молочной железы, развивающийся на фоне мутаций в генах *BRCA*, часто имеет соматические мутации в гене *TP53*.

Как отмечено выше, 50-85% женщин с наследственной мутацией в генах *BRCA* могут ожидать риск развития рака молочной железы, 15-45% — риск развития яичника. С другой стороны, если женщина до 40 лет заболела раком молочной железы, вероятность наличия наследственной мутации в гене *BRCA1* составляет 10%. Мутации в гене *BRCA1* обнаруживаются у 40% семей с раком молочной железы и рака яичника, в гене *BRCA2* — у 20% соответствующих семей. Следует еще раз отметить, что гетерозиготные мутации в гене *BRCA2* характеризуются наиболее высоким риском развития рака молочной железы, гомозиготные мутации развитием анемии *Fanconi D1*.

Синдром *Li-Fraumeni* в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53*.



Сравнительное соотношение развития рака молочной железы (PMJ) у лиц с наследственной мутацией в генах *BRCA*



Процентное соотношение генов *BRCA* в структуре наследственного рака молочной железы

У женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA1* 2 риск развития рака в контралатеральной молочной железе составляет 10-30% спустя 10 лет после диагноза рака молочной железы (данный риск у женщин без наследственных мутаций в указанных генах составляет 5-10%), 40-80% в течение своей жизни. У соответствующих женщин риск развития рака яичника тоже высокий. У мужчин с наследственными мутациями в генах *BRCA1* 2 риск развития рака молочной железы выше, у них также выше риск развития рака предстательной железы. Поэтому рак молочной железы у отца или брата в анамнезе ассоциируется с повышением риска развития рака молочной железы у соответствующих женщин.

Кумулятивный риск развития рака молочной железы у женщин с синдромом *Li-Fraumeni* составляет 50% к возрасту 60 лет. Рак молочной железы у больных данным синдромом бывает в варианте дуктальной карциномы и чаще всего трипл-положительный (70-80%).

(17p13.1) и составляет причину 1% случаев рака молочной железы. Указанный ген является геном-супрессором опухолевого роста (см.: глава 17, 37). Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными опухолями, поэтому также называется *синдромом NBLA*, что означает разновидности опухолей – саркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкемию и опухоли надпочечника (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). Риск развития рака молочной железы у соответствующих больных по отношению к другим характерным опухолям наивысший и составляет 50-90% в течение их жизни. Рак молочной железы на фоне наследственных мутаций в гене *TP53* в 25% случаев наблюдается как билатеральный (двусторонний) рак. Карцинома молочной железы при синдроме Li-Fraumeni развивается в репродуктивном периоде, средний возраст больных при обнаружении данного рака составляет 33 года. По данным, 32% случаев рака молочной железы обнаруживается в возрасте до 30 лет, и обнаружение данной карциномы после 50 лет нехарактерно. Рак молочной железы при данном синдроме в большинстве случаев трипл-положительный. Следует отметить, синдром Li-Fraumeni также часто ассоциируется и со злокачественной филоидной опухолью.

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Примерно 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейный анамнез, что указывает на постзиготическую мутацию (мутацию *de novo*) в данных случаях. Ген *STK11* (serine/threonine kinase 11) также называется геном *LKB1* (liver kinase B1). Данный ген обеспечивает инструкцией при синтезе специального энзима серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста (см.: глава 16). Синдром Peutz-Jeghers характеризуется гамартоматозными полипами гастроинтестинального тракта (особенно тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, периротальной, перинальной областях, в слизистой ротовой полости, на ладони и подошве) и очень высоким риском развития злокачественных опухолей определенных органов. Пигментные пятна появляются в раннем детстве и постепенно исчезают по мере взросления. Наряду с высоким риском развития карциномы органов гастроинтестинального тракта, больные синдромом Peutz-Jeghers также имеют высокий риск развития рака молочной железы (в 30-50% случаев) и стромальных опухолей яичника (в 20% случаев). В общем, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 90%. Рак молочной железы при данном синдроме чаще наблюдается в более молодом возрасте (в среднем в возрасте 37 лет) и нередко двусторонне.

Критерии Chompret (2015) синдрома Li-Fraumeni

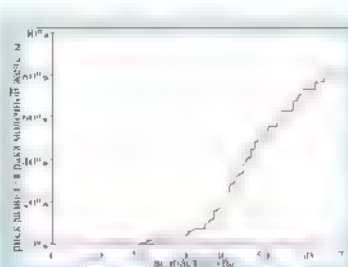
- 1 Семейные опухоли – пробанд с опухолью, характерными для синдрома Li-Fraumeni, в возрасте до 46 лет и по меньшей мере один родственник с данными опухолями (за исключением рака молочной железы) в возрасте до 46 лет или с множественными опухолями в любом возрасте;
- 2 Первично-множественные опухоли пробанд с множественными опухолями (за исключением первично-множественного рака молочной железы), две из которых входят в онкологический спектр синдрома Li-Fraumeni и первая в возрасте до 46 лет;
- 3 Редкие опухоли – большие с адренокортикальной карциномой, карциномой кориоидного типа, расомиосаркомой (эмбрионального мезенхиматического подтипа), независимо от семейного анамнеза;
- 4 Рак молочной железы раннего возраста – рак молочной железы в возрасте до 31 года.

Tsang F J et al (2013) ретроспективно проанализировали заболеваемость злокачественными опухолями у 136 больных (из 92 семей) синдромом Peutz-Jeghers. Приблизительно у 19 (14%) больных было обнаружено 27 разных злокачественных опухолей. 55% случаев злокачественных опухолей составил рак молочной железы. В целом, карцинома молочной железы была обнаружена у 13 (10%) больных, из них у 2 больных развился рак молочной железы двусторонне. Рак молочной железы при данном синдроме наблюдался в основном в варианте дуктальной инвазивной карциномы. Мутация в гене *STK11* была обнаружена у 62% больных, у которых была обнаружена карцинома молочной железы.

Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев. Ген *PTEN* (phosphatase and tensin, другие названия данного гена – *MMAC1* или *TEP1*) обеспечивает инструкцией при синтезе собственного энзима, который действует как супрессор опухолевого роста и существует почти во всех тканях организма. Синдром Cowden наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными гамартомами и очень высоким риском развития злокачественных опухолей (в основном рака молочной железы, рака щитовидной железы, рака тела матки и рака предстательной железы). Патогномоничными проявлениями указанного расстройства являются трихилемомы в области лица и фибромы в слизистой ротовой полости, что придает вид буллыжника. Для данного синдрома также характерен кератоз ладони и подошвы (пальмоплантарный кератоз). Риск развития рака молочной железы у больных синдромом Cowden составляет 50–85% в течение их жизни. Другими словами, риск развития рака молочной железы при синдроме Cowden выше в 7–9 раз. Доброкачественные заболевания молочной железы (фиброаденома, фиброкистозные патологии, дуктальная эпителиальная гиперплазия) наблюдаются чаще при синдроме Cowden. Наряду с вышеупомянутыми опухолями, при данном синдроме повышается и риск развития рака яичника, карциномы толстого кишечника, рака почки и меланомы. По отношению к общему населению злокачественные опухоли у больных синдромом Cowden обнаруживаются в более молодом возрасте, чаще всего в третьем и четвертом десятилетии жизни.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR* (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах, наряду с раком толстого кишечника (см. главы 12, 17). Данные о том, что больные синдромом Lynch имеют высокий риск развития рака молочной железы, противоречивы. Несмотря на это, есть данные о том, что у больных синдромом Lynch риск развития рака молочной железы выше в 2–4 раза. Особенно высок риск развития рака молочной железы при синдроме Lynch, вызванном мутациями *MLH1*.

Синдром наследственного диффузного рака желудка (тип наследования – аутосомно-доминантный) развивается в результате наследственных мутаций в гене *CDH1* (16q22.1) и наряду с раком желудка ассоциируется с очень высоким риском развития лобулярного рака молочной железы у женщин. В таких случаях рак молочной железы представляет собой часть спектра злокачественных опухолей так назы-



Риск развития рака молочной железы у женщин с синдромом Cowden в зависимости от возраста. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Reger-Johnson et al. *Heredit Cancer Clin Pract*, 2010, 8: 6–13 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)



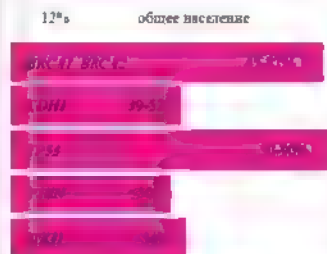
Рак молочной железы (1) у 57-летней больной синдромом Cowden. У больной в анамнезе удаление виллической ганглиоцитомы в левом полушарии мозжечка и гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией по поводу эндометриальной аденокарциномы тела матки (в возрасте 52 лет). Генетический анализ выявил наследственную мутацию в экзоне 8 гена *PTEN*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Reger-Johnson et al. *Heredit Cancer Clin Pract*, 2010, 8: 6–13

Разные наследственные мутации в гене *PTEN* могут привести к развитию различных синдромов: синдрома Cowden, синдрома Bannayan-Riley-Ravallaba (другие названия этого синдрома: синдром Bannayan-Zamana, синдром Riley-Smith и синдром Ravid-Caba-Mercier-Smith, синдромы Proteus и болезни Lhermitte-Duclos у взрослых). Все эти синдромы объединены общим термином «*PTEN*-ассоциированный синдром гамартом и опухолей». Из этих синдромов риск развития рака молочной железы выше только при синдроме Cowden. Несмотря на это, есть предположение о том, что синдром Cowden и синдром Bannayan-Riley-Ravallaba – это один и тот же синдром, но с разным спектром проявлений.

ваемого наследственного диффузного рака желудка. Ген *CDH1* обеспечивает инструкцией при синтезе *E-кадгерина* (*E-cadherin*), который является важным протеином для адгезии клеток и участвует в сигнальной трансдукции посредством β -катенина. Таким образом, протеин *E-кадгерин* еще и действует как супрессор опухолевого роста, предотвращая бесконтрольное деление клеток. Соматические мутации в данном гене клеток молочной железы могут вызывать рак молочной железы, и не только лобулярного, но и дуктального варианта. 39-52% женщин с наследственными мутациями в гене *CDH1* ожидает развитие инвазивного рака молочной железы. Поэтому такие женщины должны проходить регулярные обследования с возраста 30 лет несмотря на то, что у большинства женщин с данным синдромом рак молочной железы обнаруживается в возрасте старше 50 лет. Следует отметить, что мутации в гене *CDH1* ассоциируются с небольшой частью случаев рака молочной железы.

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования: аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*, 11q22.3). Ген *ATM* обеспечивает инструкцией при синтезе специфического протеина, который находится в ядре и участвует в контроле деления клеток и темпа деления. Упомянутый протеин также играет важную роль в развитии и активности элементов нервной и иммунной систем. Кроме того, протеин ATM участвует в опознавании повреждений в спирали ДНК и координирует процесс восстановления дефектов, активируя энзимы, которые «чинят» эти дефекты. Мутации в гене *ATM* наблюдаются у 0.5-1% населения (1% населения в западных странах являются носителями мутированного гена *ATM*). При наследственных гомозиготных мутациях (мутациях в обоих аллелях) развивается атаксия телеангиэктазия. Один из каждых 40 000-100 000 детей рождается с данным синдромом. Синдром характеризуется иммунодефицитом (Т-клеточным), неврологическими проблемами (мозжечковой атаксией), телеангиэктазиями кожи и конъюнктивы глаз. Дети с данным синдромом обычно приковываются к инвалидной коляске к 10 годам жизни. К 20 годам жизни синдром Louis Bar в большинстве случаев приводит к летальному исходу. Лица с атаксией телеангиэктазией имеют в 40-100 раз выше риск развития злокачественных опухолей (особенно лимфоидных опухолей) по отношению к общему населению. В последние годы было доказано, что наследственные гетерозиготные мутации в данном гене тоже повышают риск (в 2-5 раз) развития рака молочной железы. Так, до 60% лиц с данной мутацией могут ожидать рак молочной железы к 80 годам жизни.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктазическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстрой-



Риск развития рака молочной железы при наследственных мутациях в разных генах

К развитию атаксии телеангиэктазии ведут гомозиготные мутации (мутации в обоих аллелях) в гене *ATM*. Гетерозиготные мутации в указанном гене не проявляют клиническую манифестацию, но характеризуются высокой (в 1.5-2 раза) чувствительностью к воздействию радиации. Считается, что высокий риск развития рака молочной железы при гетерозиготной мутации в гене *ATM*, скорее всего, связан с подвержением радиации, связанной с диагностикой и профессией. Несмотря на это, согласно протоколу NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), гетерозиготная мутация в гене *ATM* не должна влиять на решение лечения радиотерапией больных раком молочной железы.

Роль гетерозиготной мутации в гене *ATM* в повышении риска рака молочной железы означает, что родственники больных атаксией телеангиэктазией имеют также риск развития данной карциномы.

Одним из эффективных и простых тестов распознавания атаксии телеангиэктазии является определение «фетального протеина» – α -фетопропротеина в плазме крови. Более 95% людей с атаксией телеангиэктазией имеют повышенный титр α -фетопропротеина в плазме крови. После того, как исключены все возможные причины повышения титра α -фетопропротеина в плазме крови, следует думать об атаксии телеангиэктазии как причине данного состояния.

ство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте, чувствительной к солнечному излучению сылью и предрасположенностью к развитию разных злокачественных новообразований (см. главы 17, 38). Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ*. При мутациях в гене *BLM* теряется функция BLM белка, в результате чего частота случаев обмена между хроматидами повышается примерно в 10 раз по отношению к среднему числу обменов, что приводит к разрыву генетического материала, следовательно, к нарушению нормальной активности клеток и развитию патологических процессов различного характера. Неконтролируемое деление клеток при мутациях в гене *BLM* ведет к развитию разных злокачественных опухолей, что характерно для синдрома Bloom. В целом, риск развития злокачественных опухолей в 150-300 раз выше у больных синдромом Bloom по отношению к общему населению. Наряду с другими злокачественными опухолями (раком кожи, саркомы костей, лимфомы, раком толстого кишечника и т.д.), при синдроме Bloom выше и риск развития рака молочной железы. Примерно у 13% больных синдромом Bloom развивается рак молочной железы в возрасте до 50 лет. По данным, гетерозиготная мутация в гене BLM может повышать риск рака молочной железы. Карцинома молочной железы при данном синдроме обычно обнаруживается в возрасте моложе 50 лет, средний возраст соответствующих больных при диагностике составляет примерно 35 лет.

Наследственные мутации в гене *CHK2* (*checkpoint kinase-2*, 22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей – рака молочной железы (в том числе у мужчин), рака толстого кишечника, рака предстательной железы, а также рака щитовидной железы, рака яичника и рака почки (тип наследования – аутосомно-доминантный). Указанный ген является важным компонентом в восстановлении дефектов в ДНК. Специфическая мутация (1100delC) в данном гене, которая играет роль в развитии наследственного рака молочной железы, наблюдается у 0.5-1.5% светлокосых людей. Мутации в данном гене повышают риск развития молочной железы в 2-3 раза у женщин и в 10 раз у мужчин. Наследственные мутации в гене *CHK2* ассоциируются с 5% семейного рака молочной железы, с 9% – двустороннего рака молочной железы, с 18% – наследственного рака молочной железы и рака толстого кишечника, с 4% – рака предстательной железы (см.: глава 17). Следует отметить, что наличие двустороннего рака молочной железы в анамнезе у родственницы первой степени с наследственной мутацией в гене *CHK2* в 4-5 раз повышает риск развития рака молочной железы по сравнению с общим населением, и 50-60% таких женщин будет ожидать

Продукт гена *BLM* – белок BLM является членом семейства RecQ-геликаз и важным звеном для поддержания стабильности генома. Белок BLM имеет очень важную роль в инициации и регуляции репарации двухцепочечных разрывов ДНК посредством гомологической рекомбинации (*homologous recombination*). Кроме того, BLM является звеном *BRCA1*-ассоциированного комплекса preservation целостности генома (*BRCA1-associated genome surveillance complex – BASC*), который включает в себя белки *BRCA1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *ATM* и *RAD50-MRE11-NBS1* белковый комплекс.

Синдром Bloom является одним из синдромов хромосомной неустойчивости. Данное наследственное расстройство чаще всего наблюдается у евреев-ашкенази. По данным Регистра синдрома Bloom (*Bloom's Syndrome Registry*), 25% семей с данным синдромом – это евреи-ашкенази. Примерно 1% ашкеназских евреев являются носителями гетерозиготной мутации (мутация *BLM^{ash}* 2281delATCTGAGinsT AGATTC) в гене *BLM*. У упомянутого населения один из каждых 48 000 новорожденных рождается с синдромом Bloom.

Белок Chk2 активируется фосфорилированием Thr68 с помощью белка ATM в ответ на повреждение ДНК. Chk2 является очень важным ферментом для клеточного цикла. По данным, мутация в гене *CHK2* дополнительно не повышает риск рака молочной железы у носителей мутированных генов *BRCA1* и *BRCA2*.

(*CHK2* ассоциированный с 1100delC) рак молочной железы в 85% случаев наблюдается в гистоварианте дуктальной карциномы.

рак молочной железы в течение их жизни. Наоборот, наличие билатерального рака молочной железы в анамнезе у родственницы первой степени без мутации в гене *CHEK2* в 2-3 раза повышает риск развития рака молочной железы (по отношению к общему населению), а примерно 20% таких родственников заболевают раком молочной железы в течение своей жизни.

Наследственные мутации в гене *PALB2* (16p12.2) характеризуются наиболее высоким риском развития рака молочной железы (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует белок PALB2 (*partner and localizer B2*), который связывается с белком BRCA2 и становится партнером при выполнении функций последнего (см. глава 15) для репарации дефектов в спирали ДНК. Наследственные гетерозиготные мутации обнаруживаются у 0,05% населения и у 0,6–3,9% семей с раком молочной железы в анамнезе. Наследственные гетерозиготные мутации в данном гене повышают риск развития рака молочной железы в 5–9 раз. 14% женщин с наследственными мутациями в данном гене имеют риск развития рака молочной железы к возрасту 50 лет, 35% – к возрасту 70 лет (риск слабее, чем при наследственных мутациях в генах *BRCA*). Риск развития рака молочной железы в 8–9 раз выше у женщин в возрасте 20–39 лет, в 6–8 раз – в возрасте 40–60 лет, в 5 раз – в возрасте старше 60 лет. В 2–3% случаев двустороннего рака молочной железы обнаруживаются наследственные мутации в гене *PALB2*. Лица с наследственными мутациями в упомянутом гене также имеют высокий риск развития рака поджелудочной железы. Важно отметить, что гомозиготные наследственные мутации (наследственные мутации в обоих аллелях) являются причиной анемии Фанconi N.

Наследственные мутации в гене *BRIP1* (17q23.2) повышают в основном риск развития рака яичника (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует специфический белок (*BRIP1* – *BRCA1 interacting protein 1*), который находится во взаимодействии с BRCT-доменом (C-терминальным доменом) белка BRCA1 (белок BRCA1 также имеет N-терминальный домен RING). Данный комплекс важен при восстановлении двухцепочечных разрывов в спирали ДНК. Ген *BRIP1* также называется *BACH1* (*BRCA1-associated C-terminal helicase*) и *FANCF* (анемия Фанconi J). Белок BRIP является членом ДНК-геликазы из семейства DEAN (другое семейство ДНК-геликазы – это семейство DEAD). Таким образом, мутация в гене *BRIP1* в конечном счете может нарушить функцию белка BRCA1 при репарации дефектов в ДНК и его опухоль-супрессорную активность. Есть данные о том, что наследственные мутации в данном гене также могут повышать риск развития рака молочной железы. Как упомянуто выше, гомозиготные мутации в гене *BRIP1* приводят к развитию анемии Фанconi J (*FANCF*).

По данным, причину наследственного рака молочной железы в 7% случаев составляет гетерозиготная мутация в гене *PALB2*. Распространенность данной мутации достигает 1–2–3–4% населения в странах Европы, реже в странах Азии. В Японии гетерозиготная мутация в гене *PALB2* обнаруживается у 0,35% населения. Мутация в данном гене создает умеренный риск рака молочной железы. Белок PALB2 вместе с белками BRCA1 и BRCA2 создает BRCA1-PALB2-BRCA2 комплекс, который участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Следует отметить, что двухцепочечные разрывы являются самой летальной формой повреждения ДНК.

Ген *PALB2* является вторым самым часто мутированным геном при наследственном раке поджелудочной железы. Данный ген также является одним из основных генов наследственных мутаций, в которых является одной из причин наследственной карциномы молочной железы у мужчин.

Наследственные мутации в генах *BRCA2*, *CDH1*, *ATM*, *CHEK2* и *PALB2* в большинстве случаев ассоциируются с ER-положительной карциномой молочной железы, как при соматических случаях, в отличие от наследственных мутаций в генах *BRCA1*, *BARD1*, *RAD51C* и *RAD51D*, которые ассоциируются в основном с ER/HER2-отрицательной карциномой молочной железы.

Случаи рака молочной железы, развивающиеся в результате мутаций в генах, которые (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *ATM*) в норме вовлекаются в процесс репарации двухцепочечных разрывов ДНК, ассоциируются с более удовлетворительной реакцией на лечение химиотерапевтическими препаратами. Потому что платиновые препараты вызывают двухцепочечные разрывы ДНК, которые не могут восстанавливаться, когда гены, связанные с гомологической рекомбинацией, подвержены мутациям.

Наследственные мутации в гене *BRIP1* не представляют риска для развития рака молочной железы у мужчин. Уровень риска для рака молочной железы у женщин точно не установлен.

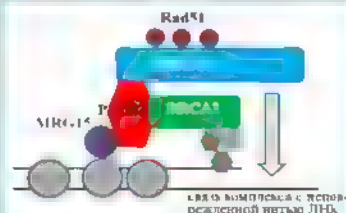
Наследственные мутации в гене *BRIP1* еще больше повышают риск для развития рака яичника (в 5 раз).

Наследственные мутации в гене *RAD51* (15q15.1) считаются одной из причин наследственной предрасположенности (тип наследования – аутосомно-доминантный) к развитию рака молочной железы и рака яичника. Данный риск повышается также при наследственных гомозиготных мутациях в генах *RAD51C* (17q22) и *RAD51D* (17q12). Специфический белок, кодируемый геном *RAD51*, участвует в репарации дефектов в спирали ДНК вместе с белками BRCA1 и BRCA2, и данные три белка поддерживают стабильность генома. Рак молочной железы при наследственных мутациях в гене *RAD51* обнаруживается чаще в репродуктивном возрасте, часто развивается двусторонне (рак яичника тоже часто наблюдается двусторонне), может наблюдаться также у мужчин (также часто наблюдается рак предстательной железы). Есть данные о том, что определенные полиморфизмы в данном гене (135G-C замена гуанина цитозином) создают этноспецифическую предрасположенность к развитию рака молочной железы (у людей европейской расы). Кроме того, данный полиморфизм в 3-4 раза повышает риск развития рака молочной железы у женщин с наследственными мутациями в гене *BRCA2*. Несмотря на вышесказанное, роль мутации и полиморфизмов данного гена в предрасположенности к развитию рака молочной железы считается неглавной. Гомозиготные наследственные мутации в гене *RAD51* приводят к развитию *анемии Fanconi* (см. глава 5).

Наследственные мутации в гене *CDKN2A* (9p21.3) являются причиной *синдрома диспластического невуса с семейной меланомой кожи* (тип наследования – аутосомно-доминантный). Наряду с меланомой кожи и рака поджелудочной железы лица с мутациями в данном гене имеют в 2-3 раза выше риск развития рака молочной железы (см. главы 3, 15). Рак молочной железы при данном синдроме обычно обнаруживается в репродуктивном возрасте.

Наследственные мутации в гене *PARK2* (6q25-27) ассоциируются с аутосомно-рецессивным ювенильным паркинсонизмом – самой распространенной формой болезни Parkinson. 50% больных ювенильным паркинсонизмом носят наследственные мутации в упомянутом гене. Ген *PARK2* кодирует белок Parkin, который (данный белок известен как убиквитин E3 лигаза) участвует во многих клеточных процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию клеток. Следует отметить, что гетерозиготные мутации в гене *PARK2* характеризуются предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей, включая карциному молочной железы.

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *RBI* (13q14.2). Ген *RBI* является геном опухолевой супрессии и в норме регулирует деление и рост клеток сетчатого слоя (см. глава 44). У лиц с



PALB2-белок действует как физическая связь между белками BRCA1 и BRCA2, тем самым образуя «BRCA комплекс». В дальнейшем в данный комплекс привлекается и белок RAD51, и начинается процесс *гомологической рекомбинации*, благодаря которой восстанавливаются разрывы в ДНК. Гомологическая рекомбинация – весьма важный путь репарации разрывов ДНК у млекопитающих. Ключевым шагом для инициации данного пути является связывание RAD51 с одной цепочкой ДНК (АТФ-зависимым образом) для поиска гомолога.

Наследственные малоизученные мутации в некоторых других генах (*BARD1* (2q35), *MRE11A* (11q21), *NBN* (*NBS1* 8q21.3)) и *RAD50* (5q31.1) тоже могут умеренно (в 1.5-2.5 раза) повышать риск развития рака молочной железы.

Ген *BARD1* кодирует специфический белок, который связывается N-терминальным RING-доменом BRCA1. Как указано выше, к C-терминальному BRCT-домену BRCA1 присоединяется BRIP1.

Ген *MRE11A* кодирует белок MRE11, *NBN* – нибрин (белок NBN), *RAD50* – белок RAD50, которые вместе создают комплекс MRE11-RAD50-NBN. Данный комплекс, в дальнейшем взаимодействуя с белком ATM (с продуктом гена *ATM*), играет важную роль в распознавании и репарации разрывов ДНК.

Несмотря на то, что ген *PARK2* находится в очень хрупком регионе соответствующей хромосомы, соматические мутации на часто происходят при карциноме молочной железы. В отличие от мутации, эпигенетическая инактивация (гиперметилирование промотора) данного гена происходит часто. Наряду с убиквитин-лигазной активностью белок Parkin имеет активность супрессора опухолевого роста. Следует отметить, что не только мутации в данном гене, но и также гиперметилирование его промотора снижает экспрессию гена *PARK2*. Снижение экспрессии данного гена ассоциируется с более высокой агрессивностью рака молочной железы.

наследственной ретинобластомой (у $\approx 70\%$ больных) в анамнезе очень высокий риск развития других злокачественных опухолей мезенхимального (в основном саркомы костей и саркомы мягких тканей) и эпителиального происхождения в течение их жизни. У больных с наследственной ретинобластомой спустя 30-40 лет после указанного диагноза риск развития рака молочной железы повышается в 3-4 раза по отношению к больным соматической ретинобластомой.

Синдром неймегенского повреждения (Nijmegen break-age syndrome) развивается в результате наследственных мутаций в гене *NBS1 NBN* (8q21.3) и представляет собой ауто-сомно-рецессивное генетическое расстройство, которое характеризуется хромосомной неустойчивостью, гиперчувствительностью к воздействию радиации, врожденной микроцефалией, задержкой роста (в пренатальном и постнатальном периодах), иммунодефицитным состоянием и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей. Несмотря на то, что гетерозиготные мутации в данном гене не проявляют никаких клинических признаков, они ассоциируются с высоким риском развития определенных злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак предстательной железы, лимфобластную лейкемию, медуллобластому, рабдомиосаркому (см. глава 37). Риск особенно высок для лимфомы non-Hodgkin (диффузной В-клеточной лимфомы).



3 5-летняя девочка с синдромом неймегенского повреждения. У девочки микроцефалия, микрогнатия, наклонный лоб, маленький нос и большие ушные раковины. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Chrzanowska K.H et al. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 13-31

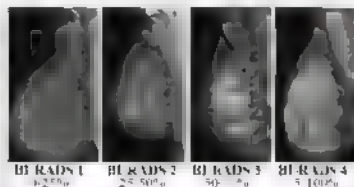
Врожденная микроцефалия является отличительным признаком синдрома неймегенского повреждения и может использоваться как сигнальный критерий для раннего опознания данного синдрома. 3% случаев врожденной микроцефалии наблюдается у детей синдромом неймегенского повреждения и в 50% случаев – при сочетании микроцефалии с хромосомной нестабильностью.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака молочной железы

- старший возраст
- плотная молочная железа
- высокая плотность костей
- высокий рост
- избыточная масса тела
- сахарный диабет в анамнезе
- лимфома Hodgkin в возрасте < 35 лет в анамнезе
- аутоиммунный тиреоидит в анамнезе
- болезнь Parkinson в анамнезе

По мере повышения возраста повышается и риск развития рака молочной железы. Сам факт, что 75% всех случаев рака молочной железы наблюдается у женщин в постменопаузальном периоде, – это проявление того, что риск рака молочной железы повышается с возрастом.

Женщины с плотной молочной железой имеют выше риск развития рака молочной железы. Плотность молочной железы – это субъективная мера отношения фиброгlandулярной ткани к жировой ткани. Выделяют 4 категории плотности молочной железы: *категория 1* – почти вся ткань молочной железы замещена жировой тканью, *категория 2* – 25-50% молочной железы состоит из железистой ткани, *ка-*



Изображение, иллюстрирующее различную плотность молочной железы по BI-RADS (3-е издание). Доступно по лицензии CC BY 3.0: Kwan-Hoong Ng, Susie Lau. *Medical Physics*, 2015, 42 (12): 7059-7077

категория 3 – 51-75% молочной железы состоит из железистой ткани (гетерогенно плотная молочная ткань), категория 4 – >75% молочной железы состоит из железистой ткани (слишком плотная молочная ткань). Таким образом, плотная молочная железа свидетельствует о том, что glandулярная ткань развита хорошо, что повышает риск развития рака молочной железы. В общем, риск развития рака в молочной железе с плотностью 3 и 4 категорий в 4-6 раз выше по отношению к молочной железе с плотностью 1 и 2 категорий. Следует отметить, что в плотной молочной железе обнаруживать опухоль нелегко даже при маммографии, так как, если чувствительность маммографии в обнаружении рака в молочной железе с плотностью 1 категории достигает 98%, тогда указанный параметр для молочной железы с плотностью 4 категории составляет 50%.

Риск рака молочной железы на 62-82% выше у женщин с *высокой плотностью костей*. Высокая плотность костей ассоциируется с более продолжительной эстрогенной активностью, которая объясняет данную связь.

Риск рака молочной железы на 7-11% выше на каждые 5 см *прироста в росте* у постменопаузальных женщин. Подобная ассоциация не наблюдается у пременопаузальных женщин. Механизм данной ассоциации не ясен, но вероятно, рост — это маркер подвергания воздействию тех факторов (скорее всего гормональных), которые влияют на развитие рака молочной железы. Следует отметить, что риск рака молочной железы на 18% выше у мужчин самого высокого роста по отношению к мужчинам самого низкого роста.

Риск развития рака молочной железы выше у людей с *избыточной массой тела* (см. выше).

Риск рака молочной железы на 10-23% выше у женщин и примерно на 20% выше у мужчин с *сахарным диабетом 2 типа* по отношению к представителям соответствующих полов без сахарного диабета. Роль сахарного диабета в повышении риска рака молочной железы ограничивается у женщин постменопаузального возраста.

По данным, *лимфома Hodgkin в анамнезе* ассоциируется с высоким риском развития рака молочной железы, что, скорее всего, объясняется радиотерапией.

У женщин с *аутоиммунным тиреодитом в анамнезе* риск рака молочной железы в 3 раза выше по отношению к общему населению. По данным, указанный риск на 11% выше у женщин с гипертиреозом, на 6% ниже – с гипотиреозом.

По данным, риск развития рака молочной железы выше у больных *болезнью Parkinson*.

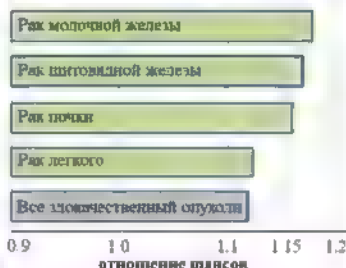
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака молочной железы

- *оофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе*



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию плотности молочной железы с относительным риском развития рака молочной железы. Согласно данным Boyd N F, et al (1995).

Гормоназаместительная терапия значительно повышает плотность молочной железы спустя 1 год после начала данной терапии. В противоположность этому, лечение тамоксифеном значительно снижает плотность молочной железы спустя 2 года с начала лечения.



Повышение риска рака молочной железы на каждые 5 см прироста в росте у корейских женщин. Согласно данным Choi Y J et al (2019).

- системная красная волчанка в анамнезе
- целиакия в анамнезе

Риск развития рака молочной железы на 25-40% ниже у женщин, подвергавшихся оофорэктомии или гистерэктомии до менопаузы, с условием того, что после данных операций не была употреблена эстрогенная терапия

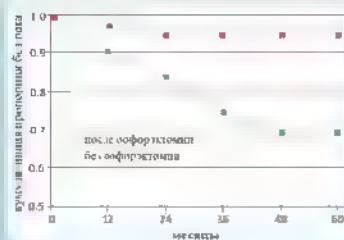
У женщин с системной красной волчанкой реже развиваются эстрогензависимые опухоли (рак молочной железы – на 30%, рак эндометрия – на 50%, рак яичника – на 45%), по непонятным механизмам

Риск рака молочной железы значительно ниже у женщин с целиакией, по непонятным механизмам

Пути снижения риска развития рака молочной железы

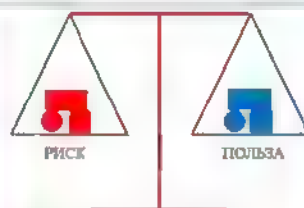
Нижеперечисленными мерами можно снизить риск развития рака молочной железы

- устранение факторов, которые подвергают воздействию экспозиции эндогенного и экзогенного эстрогена, является самой важной мерой для снижения риска рака молочной железы,
- физическая активность, контролирование здоровой массы тела и неупотребление алкоголя могут снизить риск развития рака молочной железы на 22%,
- генетическое тестирование в случае рака молочной железы в анамнезе у родственников первой степени,
- ежегодное клиническое обследование молочных желез, начиная с 20 лет у женщин с синдромом Peutz-Jeghers, с 25 лет – с наследственными мутациями в генах *BRCA* и *CHCK2*,
- маммография или МРТ молочных желез, начиная с 25 лет у женщин с синдромом Peutz-Jeghers (через каждые 2-3 года начиная с 25 лет, ежегодно начиная с 40 лет), ежегодно с 30-35 лет – с наследственными мутациями в генах *BRCA*, *CHCK2* и *CDH1* Ежегодная маммография или МРТ у женщин с атипической гиперплазией в молочной железе,
- первая маммография в возрасте 45 лет, далее ежегодно, начиная с 50 лет, у женщин с невысоким риском рака молочной железы
- по данным, регулярный ежедневный прием аспирина способен снизить риск развития рака молочной железы примерно на 30%;
- употребление пищи, богатой органосерными соединениями *S-аллилцистеином* (*S-allylcysteine*, содержится в основном в свежем чесноке, крестоцветных овощах – в брюссельской капусте), *индол-3-карбинолом* (содержится в основном в крестоцветных овощах), *каротиноидами* (содержатся в основном в желтых, оранжевых и зеленых овощах, в грибах), *флавоноидами* (содержатся в таких продуктах, как зеленый чай, какао, айва, яблоки, абрикосы, персики, земляника, смородина, малина), *ли-*



Изображение, иллюстрирующее роль сальпингоофорэктомии в снижении риска развития рака молочной железы и гинекологических карцином, ассоциирующихся с наследственными мутациями в генах *BRCA* у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*. Согласно данным Kauff N.D et al (2002)

В позднем репродуктивном и перименопauзальном периоде уровень прогестерона снижается относительно больше, чем уровень эстрогена. По данным, в возрасте 35-50 лет уровень прогестерона снижается на 75%, а эстрогена – на 35%, что следует учитывать при применении гормонозаместительной терапии и оральных контрацептивных препаратов

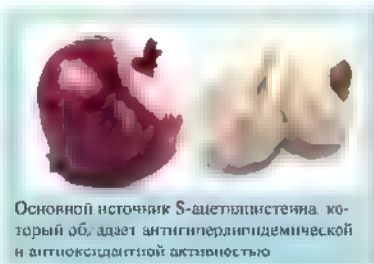


- кардиоваскулярный риск
- риск рака тела матки
- риск рака молочной железы
- повышение прочности костей
- "смазывание" метастатических симптомов
- метаболический эффект

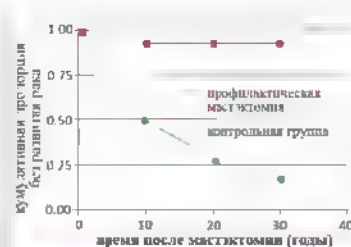
Риск и польза гормонозаместительной терапии

тамином E, селеном, которые обладают мощными антиоксидантными свойствами и могут иметь протективную способность по отношению к раку молочной железы,

- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, ралоксифен) способны снизить риск развития рака молочной железы примерно на 40% у женщин с высоким риском с раком молочной железы в семейном анамнезе, с атипической дуктальной или лобулярной гиперплазией, лобулярной неинвазивной карциномой, если принимать их с возраста 35 лет,
- у женщин с подтвержденными наследственными мутациями в генах *BRCA* билатеральная сальпингоофорэктомия (тубоовариэктомия) в пременопаузальном периоде может быть одним из вариантов надежной профилактики, так как такая тактика способна снизить риск развития рака молочной железы на 65% у женщин с наследственной мутацией в гене *BRCA*. Следует отметить, что билатеральная сальпингоофорэктомия в постменопаузальном периоде не снижает риск развития рака молочной железы, так как в постменопаузальном периоде источником эстрогена у женщин являются жировая и мышечная ткани,
- у женщин с подтвержденными наследственными мутациями в генах *BRCA* билатеральная мастэктомия является самым надежным вариантом профилактики рака молочной железы. Упомянутая тактика способна снизить риск развития рака молочной железы на 97% у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*. При профилактической мастэктомии визуально полностью удаляется железистая ткань молочной железы, но могут остаться единичные клетки молочной железы, которые в будущем могут превратиться в раковые клетки (в 3% случаев). Следует отметить, что в профилактическом плане эффективность профилактических операций выше у более молодых женщин. Наоборот, по мере повышения возраста снижается и эффективность профилактических операций. Женщины с атипическими гиперплазиями атипической дуктальной или лобулярной гиперплазией не нуждаются в профилактической мастэктомии,
- женщинам с наследственными мутациями в гене *CDH1* следует применять тот же протокол, характерный для наследственных мутаций в генах *BRCA*,
- женщинам с синдромом Cowden следует применять тот же протокол, характерный для наследственных мутаций в генах *BRCA*. Профилактическая мастэктомия способна снизить риск рака молочной железы на 90% у женщин с синдромом Cowden. Предполагается, что некоторые препараты – тамоксифен (*tamoxifen*), ралоксифен (*raloxifene*) и эксеместан (*exemestane*) могут снизить риск рака молочной железы у женщин с синдромом Cowden, но пока достоверные данные отсутствуют,
- профилактическая мастэктомия является вариантом выбора у женщин с наследственной мутацией в гене *p53*



Основной источник S-ацетилгистеина, который обладает антигиперлипидемической и антиоксидантной активностью



Изображение, иллюстрирующее снижение риска развития рака молочной железы у женщин с наследственным гетерозиготными мутациями в генах *BRCA* в зависимости от периода времени после профилактической двусторонней мастэктомии. Согласно данным Rebbeck T R. et al. (2004)

ГЛАВА

22

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ЯИЧНИКА

Рак яичника занимает 3-е место среди всех злокачественных опухолей гинекологических органов, 8-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин, и составляет 3,4% всех злокачественных опухолей у женщин согласно GLOBOCAN, 2020. В 2020 г. 313 959 (в 2012 г. около 239 000) новых случаев рака яичника было зарегистрировано по всему миру (39 414 в ЕС), что составило 1,6% всех злокачественных заболеваний.

Риск развития рака яичника в течение жизни женщин составляет 1,3-1,4%. Это означает, что рак яичника может развиться у каждой 75-78 женщины в течение их жизни, и каждая 100-я женщина может умереть от данного заболевания. Чаще всего рак яичника встречается в возрасте 55-64 лет (средний возраст больных – 63 года). 80% случаев рака яичника наблюдается в возрасте старше 50 лет.

Заболееваемость раком яичника особенно высока в индустриализированных странах, в 2 раза выше по сравнению с неразвитыми странами. Светлокожие женщины заболевают раком яичника чаще по отношению к афроамериканским женщинам (заболеваемость у латиноамериканских женщин занимает среднее положение). Заболеваемость раком яичника имеет тенденцию снижаться в развитых странах.

Рак яичника является злокачественной опухолью с самым высоким процентом инкурабельности среди всех карцином гинекологических органов. Данный рак занимает 5-е место среди всех злокачественных опухолей у женщин по числу смертных случаев. В 2020 г. по всему миру зарегистрировано 207 252 (в 2012 г. около 152 000) случая смерти (27 138 в ЕС) от рака яичника, что составило 2,1% случаев смерти от всех злокачественных заболеваний (GLOBOCAN, 2020). Средний возраст умерших от рака яичника женщин составляет 70 лет. В течение последних 40 лет по-

В 2014 г. в США было зарегистрировано 21 980 новых случаев рака яичника и 14 270 женщин умерли от данной злокачественной опухоли. Другими словами, заболеваемость раком яичника в США составляет примерно 11,5 случаев на 100 000 женщин в год. В последние 30 лет заболеваемость снизилась на 29% в США (11,8 100 000 в 20,4 г. по сравнению с 16,6 100 000 в 1983 г.).



Показатели заболеваемости (стандартизированные по возрасту) раком яичника (100 000) у женщин различных рас и этносов в США в 2012-2016 гг., согласно данным SEER (seer cancer gov)

1. светлокожие,
2. латиноамериканки,
3. тихоокеанские женщины и азиатки,
4. афроамериканки,
5. американские индианки и уроженки Аляски

сле объявления «войны против злокачественных опухолей» в США (1971 г) смертность от рака яичника немного снизилась

Факторы риска для развития рака яичника

- подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена
- подвержение воздействию экзогенного эстрогена
- курение
- подвержение воздействию талька
- подвержение воздействию асбеста

Подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена является одним из основных факторов, повышающих риск развития рака яичника. По этой причине репродуктивные факторы, характеризующиеся воздействием избыточного и длительного эндогенного эстрогена, существенно повышают риск развития рака яичника (см.: глава 21).

Менархе до 12 лет, отсутствие родов в анамнезе («беспрерывная овуляция»), поздняя менопауза являются независимыми факторами, способствующими повышению риска развития рака яичника. Таким образом, длительность менструального промежутка или число овуляций в течение жизни, которые определяются количеством годов от менархе до менопаузы, за исключением периода беременности, считаются одним из мощных факторов, повышающих риск развития карциномы яичника. Предполагается, что овуляция вызывает структурные изменения в яичниках, что также может способствовать развитию рака яичника. Возраст старше 30 лет при первой беременности также является самостоятельным фактором риска развития рака яичника. Противоположно этому, риск развития рака яичника снижается по мере увеличения числа беременностей.

Подвержение воздействию экзогенного эстрогена происходит при проведении гормонозаместительной терапии у женщин в период менопаузы или в постменопаузальном периоде (см.: глава 21). Есть достоверные данные о том, что применение гормонозаместительной терапии повышает риск развития рака яичника. Гормонозаместительная терапия, включающая в себя только эстроген (без прогестерона), повышает риск намного больше. По отношению к женщинам, не получившим гормонозаместительную терапию, риск развития рака яичника выше на 53% у женщин, получивших только эстроген, на 17% эстроген-прогестерон (5 лет или дольше). Следует отметить, что риск повышается по мере продления периода применения гормонозаместительной терапии и возвращается к норме после прекращения данного

Снижение показателей летальности от рака яичника на 33% в США (6,7 100 000 в 20,5 г в сравнении с 10 100 000 в 1976 г) отражает не эффективность лечения, а, скорее всего, снижение показателей заболеваемости данной карциномой (16,6 100 000 в 1985 г в сравнении с 11,8 100 000 в 2014 г, следовательно, снижение на 29%).

Злокачественные опухоли яичника делятся на три основные группы в зависимости от клеточного происхождения

- эпителиальные опухоли (карцинома) – 80-90%,
- эмбрионально-клеточные опухоли (герминогенные опухоли) – 5-15%,
- опухоли стромы полового тяжа – 3-5%.

Выделяются следующие основные гистологические варианты карциномы яичника.

- серозная карцинома – 75-80% (исходит из клеток фаллопиевых труб),
- эндометрионидная карцинома – 10%,
- муцинозная карцинома – 10%,
- светлоклеточная карцинома – 1-5%.



Гистологические варианты рака яичника

лечения. Примерно 1% рака яичника связан с применением гормонозаместительной терапии в западных странах

Курение повышает риск развития определенных вариантов рака яичника. Риск в основном повышается относительно муцинозной карциномы. У курящих женщин риск развития муцинозного рака яичника повышается примерно на 30-50%, промежуточной (доброкачественной с потенциалом малигнизации) муцинозной опухоли – на 80-125%, согласно результатам разных исследований. Повышение риска не подтверждено при эндометриозной и светлоклеточной карциномах яичника. В конечном счете, в западных странах 3% рака яичника связывается с курением

Подвержение воздействию талька классифицируется МАИЗО как возможный канцерогенный фактор для рака яичника. Женщины, использовавшие перианальную генитально пудру для тела, содержащую тальк, имеют на 25-35% выше риск развития рака яичника. Есть достоверные данные о том, что подвержение внутриперитонеальному воздействию талька тоже повышает риск развития рака яичника

Подвержение воздействию асбеста классифицируется МАИЗО как одна из причин рака яичника

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака яичника

- ожирение
- эндометриоз

Ожирение является одним из основных факторов риска рака яичника. Роль ожирения в развитии данного рака связана с тем, что прекурсор эстрогена – андростенедион превращается в эстроген в жировой ткани (см : глава 21). Как упомянуто выше, подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена является одним из основных факторов в развитии рака яичника. Риск яичника выше у женщин с ИМТ больше 28 кг/м², и риск повышается дальше на 5% на каждые 5 единиц данного индекса

Эндометриоз является самостоятельным фактором риска, и женщины с эндометриозом имеют на 30-80% выше риск рака яичника, особенно эндометриозной карциномы данного органа

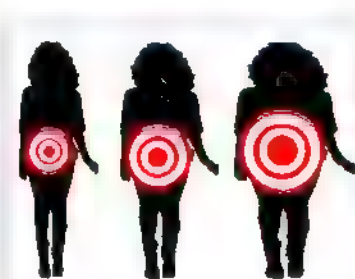
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака яичника

Предполагается, что 20-25% случаев рака яичника развивается в результате наследственной предрасположенности. Рак яичника в анамнезе у одной родственницы ассоциируется с повышением риска данного рака до 4-5%, у двух – до 7%, тогда риск развития рака яичника для общего населения составляет 1.3%. Следует отметить, что наслед-

Асбест и тальк являются природными минералами, которые в залежах чаще всего находятся вместе. Не исключается, что тальк может содержать также волокна асбеста и что канцерогенность талька связана именно с этим фактором. Риск высок в основном у женщин, применяющих тальк в генитальной области. Считается, что при таком варианте применения тальк достигает яичников через влагалище, матку и фаллопиевы трубы



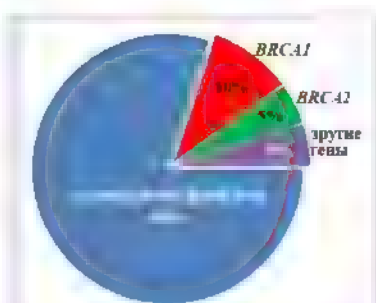
Рак яичника у 57-летней женщины, работавшей больше 3 лет в производстве асбестовых текстильных изделий в возрасте 17-20 лет. Начиная с возраста 10 лет, в течение 13 лет она проживала на расстоянии около 1 км от асбестового завода. Больная некурящая. Доступно по лиценции CC BY 4.0 Park S et al. *Ann Occup Environ Med*, 2018; 30: 65-72.



Изображение, иллюстрирующее связь между массой тела и риском развития рака яичника.

ственные случаи рака яичника обнаруживаются на 10 лет раньше по сравнению со спорадическими случаями, но могут характеризоваться более благоприятным прогнозом. В настоящее время известны как минимум 16 генов, наследственные мутации в которых ассоциируются с высоким риском рака яичника.

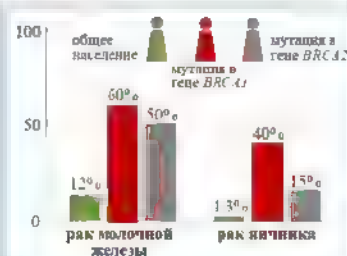
- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- синдром *Lynch*
- синдром *MUTYH* ассоциированного полипоза атанция телеангиэктазия
- синдром *Li-Fraumeni*
- синдром *Cowden*
- наследственные мутации в гене *BRIP1*
- наследственные мутации в гене *PALB2*
- наследственные мутации в генах семейства *RAD51*
- наследственные мутации в гене *PARK2*
- синдром *Peutz-Jeghers*
- синдром предрасположенности к рабодной опухоли



Соотношение случаев соматического и наследственного рака яичника.

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника (тип наследования – аутосомно-доминантный) развивается в результате наследственных мутаций в генах *BRCA*, которые ответственны за 15% случаев рака яичника и за 75% случаев карциномы яичника, связанной с наследственно-генетическими мутациями. Женщины с наследственными мутациями в гене *BRCA1* (17q21.31) имеют 35-70% риска для развития рака яичника, в гене *BRCA2* (13q13.1) – 10-30%, тогда, как упомянуто выше, указанный риск для общего населения составляет 1.3%. Следует отметить, что риск рака яичника существенно ниже у женщин с мутациями в генах *BRCA*, имеющих ≥4 детей, применяющих (или применявших) оральные контрацептивные препараты, после перевязки маточных труб. Но другие репродуктивные факторы и гормонозаместительная терапия не способствуют снижению риска. При мутациях в упомянутых генах также могут наблюдаться рак тела матки, рак фаллопиевой трубы, карцинома поджелудочной железы и рак предстательной железы (см.: глава 21). Поэтому при синхронном или метакронном сочетании рака яичника с упомянутыми злокачественными опухолями следует подозревать наличие наследственных мутаций в генах *BRCA*. Важно отметить, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* чаще всего ассоциируются с серозной карциномой высокой градации.

Синдром *Lynch II* развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR* (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1) и характеризуется



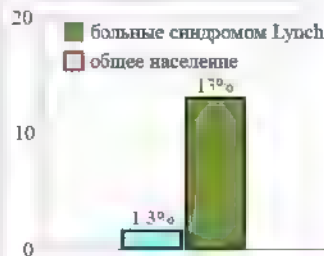
Изображение, сравнительно иллюстрирующее риск развития рака яичника и рака молочной железы у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*.

Мутации в генах *RAD51C* (17q22) и *RAD51D* (17q12) также считаются причинами синдрома наследственного рака молочной железы и рака яичника.

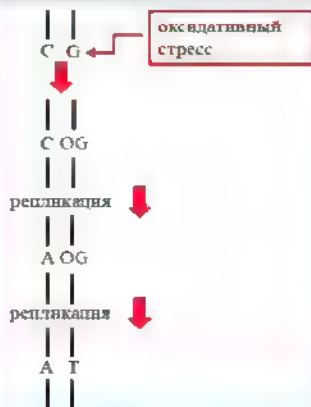
очень высоким риском развития злокачественных опухолей разных органов, наряду с раком толстого кишечника (см. глава 17, 25). Риск развития рака яичника при мутациях в гене *MLH1* в 3 раза выше (10,4%), чем при мутациях в гене *MSH2* (3,4%). Рак яичника обнаруживается у 8-12 % лиц с синдромом Lynch. Средний возраст при обнаружении рака яичника у больных синдромом Lynch составляет 43-50 лет, что на 16-20 лет раньше, чем при обнаружении спорадического рака яичника. Рак яичника, ассоциирующийся с синдромом Lynch, обычно обнаруживается на более ранних стадиях и представляет собой высоко- или умеренно-дифференцированный рак. В более чем 20% случаев рака яичника при синдроме Lynch обнаруживается синхронный рак тела матки. По данным, синдром Lynch составляет причину 10-15% случаев рака яичника, связанного с наследственной предрасположенностью, уступая при этом синдрому наследственного рака молочной железы и рака яичника. Синдром Lynch обычно не ассоциируется с серозной гистологией рака яичника, и при данном синдроме в основном наблюдается эндометриоидная и светлоклеточная карциномы. Благодаря более ранним стадиям и высокой степени дифференциации рак яичника при синдроме Lynch II сопровождается более благоприятным прогнозом.

Синдром *MUTYH*-ассоциированного полипоза (*MUTYH-associated polyposis syndrome* MAP) представляет собой аутосомно-рецессивный синдром полипоза. Синдром развивается в результате наследственных мутаций в гене *MUTYH* (1p34.1). Данный ген кодирует информацию об инструкции и структуре при синтезе фермента *MUTYH*-гликозилазы, который участвует в восстановлении дефектов в ДНК. Упомянутый фермент корректирует особые ошибки, которые совершаются при репликации ДНК. Как известно, нуклеотиды в ДНК располагаются парами по образцу А-Т, Г-С. Во время нормальной клеточной деятельности гуанин (G) порой изменяется кислородом, вследствие чего располагается перед аденином (A), а не перед цитозином (C), как в норме. Фермент *MUTYH*-гликозилаза корректирует эти ошибки, тем самым предотвращает аккумуляцию данных мутаций, которые могут способствовать развитию злокачественных клеток. Примерно 30 разных мутаций известно в гене *MUTYH*. У европейских поколений в основном наблюдаются две мутации (в 70-75% случаев всех мутаций) в гене *MUTYH*. Вследствие одной мутации в конечном итоге в ферменте *MUTYH*-гликозилазы, аминокислота тирозин заменяется цистеином (обозначается как Tyr165Cys или Y165C), вследствие второй – глицин заменяется аспаргатом (обозначается как Gly382Asp или G382D). Наследственные мутации в гене *MUTYH* в основном характеризуются развитием *MUTYH*-ассоциированного полипоза, при котором несравнимо больше повышается риск развития рака толстого кишечника (см. глава 17). У больных с наследственными мутациями в

Наследственные мутации в гене *EPCAM* (2p21), который кодирует белок EpcAM молекулы эпителиальной клеточной адгезии (epithelial cell-cell adhesion molecule), также могут ассоциироваться с проявлениями синдрома Lynch. Ген *EPCAM* находится в хромосоме 2 в близости к гену *MSH2* – к одному из генов, мутация в котором ассоциируется с синдромом Lynch. Приблизительно 6% случаев синдрома Lynch проявляется в связи с мутацией в гене *EPCAM*.



Изображение, иллюстрирующее десятикратное повышение риска развития рака яичника у больных синдромом Lynch.

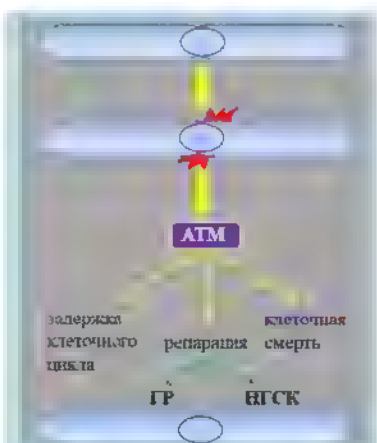


Изображение, иллюстрирующее механизм трансверсии C G на A T. Данная трансверсия характерна для мутаций в гене *MUTYH*. OG – 8-оксогуанин (7,8-dihydro-8-oxoguanine) – наиболее распространенный продукт оксидативного стресса ДНК.

гене *MUTYH* повышается и риск развития других определенных злокачественных опухолей. Риск развития рака яичника у соответствующих больных повышается в 5-17 раз.

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3). Ген *ATM* обеспечивает инструкцией при синтезе специфического протеина, который находится в ядре и участвует в контроле деления клеток и темпа деления. Протеин *ATM* участвует в опознавании повреждений в спирали ДНК и координирует процесс восстановления дефектов активировав ферменты, которые «чинят» эти дефекты, так как протеин *ATM* принадлежит к семейству протеинкиназ, относящихся к фосфатидилинозитол-3-киназам и играет весьма важную роль в инициации сигнальных каскадов в ответ на двухцепочечные разрывы ДНК посредством фосфорилирования определенных белков, «чинящих» ДНК, такие как p53, BRCA1, mbrin, Chk2. Мутации в гене *ATM* наблюдаются у 0.5-1% населения (1% населения в западных странах являются носителями мутированного гена *ATM*). При наследственных гомозиготных мутациях (мутациях в обоих аллелях) развивается атаксия телеангиэктазия, которая характеризуется мозжечковой атаксией, повышенной чувствительностью к радиации, иммунной недостаточностью и предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей, особенно лимфомы. Один из каждых 40 000-100 000 детей рождается с данным синдромом (см.: глава 21). Лица с атаксией телеангиэктазией имеют в 40-100 раз выше риск развития злокачественных опухолей (особенно лимфоидных опухолей – в 100-250 раз) по отношению к общему населению. В последние годы было доказано, что примерно у 4% семей с наследственным раком молочной железы и раком яичника причину данного расстройства составляют гетерозиготные мутации в гене *ATM*. Другими словами, родственники детей с атаксией телеангиэктазией также имеют высокий риск развития рака молочной железы (60%) и рака яичника.

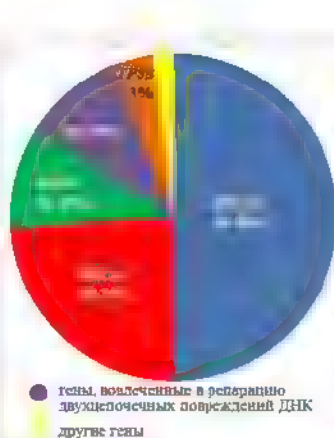
Синдром Li Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1), который является геном-супрессором опухолевого роста (см.: главы 17, 21, 37). Данный ген кодирует транскрипционный фактор p53, который активируется в ответ на разные повреждения ДНК и вовлекается в пролиферацию клеток, апоптоз и сохранение стабильности генома. Благодаря его всесторонней роли как супрессора опухолевого роста, p53 также называется «стражем генома». Примечательно, что в последние годы накопились немало доказательств того, что p53 также регулирует гомологическую рекомбинацию, независимо от его функции «контрольного пункта». Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными опухолями, по-



Изображение, иллюстрирующее участие протеина ATM в репарации двухцепочечного разрыва ДНК.

ГР – гомологическая рекомбинация (HR homologous recombination).

НГСК – нетологическое соединение концов (NHEJ non-homologous end joining).

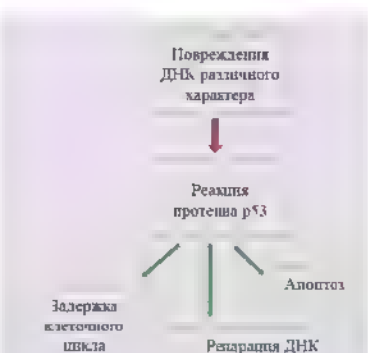


Гены, ассоциирующиеся с наследственной предрасположенностью к развитию рака человека.

этому также называется *синдромом SBLA*. Примерно 50% больных синдромом Li-Fraumeni развивают злокачественную опухоль к возрасту 30 лет 80% злокачественных опухолей, ассоциированных с данным синдромом, составляют саркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, аденокортикальная карцинома, 15% – лейкомия, рак кожи, рак яичника, рак легкого, рак желудка и рак толстого кишечника. Рак яичника, ассоциирующийся с данным синдромом, обнаруживается в молодом возрасте (средний возраст больных составляет 39,5 лет). Следует отметить, что рак яичника при синдроме Li-Fraumeni демонстрирует чаще всего серозную карциному высокой градации

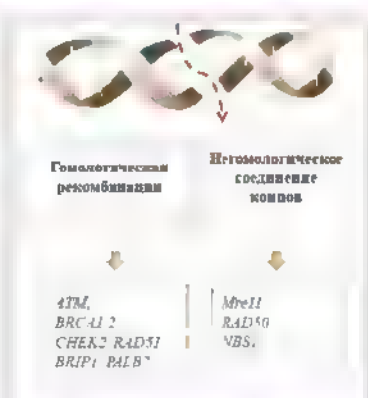
Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев данного синдрома (см. главы 17, 21). Ген *PTEN* действует как супрессор опухолевого роста и существует почти во всех тканях организма. Синдром Cowden, наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными гамартомами и высоким риском развития злокачественных опухолей (в основном рака молочной железы, рака щитовидной железы, рака тела матки и рака предстательной железы). Наряду с вышеупомянутыми опухолями, при данном синдроме повышается и риск развития рака яичника, карциномы толстого кишечника, рака почки и меланомы. Уровень риска для рака яичника не определен у больных синдромом Cowden. По данным, рак яичника, ассоциирующийся с синдромом Cowden, демонстрирует чаще всего эндометриоидный тип карциномы. По отношению к общему населению злокачественные опухоли у больных синдромом Cowden обнаруживаются в более молодом возрасте, чаще всего в третьем и четвертом десятилетии жизни

Наследственные мутации в гене BRIP1 (17q23.2) повышают риск развития рака яичника (тип наследования аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует специфический белок (BRIP1 *BRCA1 interacting protein 1*), который находится во взаимодействии с BRCT-доменом (С-терминальным) белка BRCA1 (см. глава 21). Данный комплекс важен при восстановлении двухцепочечных разрывов в спирали ДНК. Таким образом, мутация в гене *BRIP1* в конечном счете может нарушить функцию белка BRCA1 при репарации дефектов в ДНК и его опухолевую супрессорную активность. Есть данные о том, что наследственные гетерозиготные мутации в данном гене повышают риск развития рака яичника в 5 раз. Приблизительно в 5% случаев рака яичника, связанного с наследственной предрасположенностью, обнаруживаются гетерозиготные мутации в гене *BRIP1*. Есть данные о том, что упомянутые мута-



Протейн p53 имеет высокую чувствительность и способность обнаруживать повреждение в ДНК и запускать разные механизмы, чтобы предотвратить неопластическую трансформацию

Предполагается, что больные синдромом Li-Fraumeni имеют высокий риск развития злокачественных опухолей в послеоперационной терапии. По данным, примерно половина больных синдромом Li-Fraumeni, получивших лучевое лечение, развивают вторую первичную злокачественную опухоль (в основном саркому) в области радиотерапии спустя в среднем 10 лет после лечения. Поэтому рекомендуется по возможности избегать лучевой терапии у данных больных



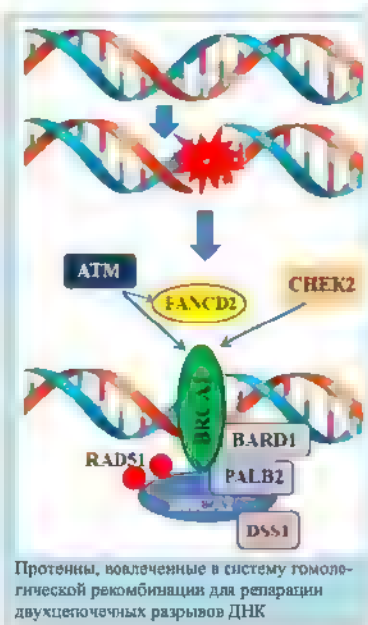
Гены, вовлеченные в репарацию двухцепочечного разрыва ДНК. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Toss A. et al. *BioMed Res Int*, 2015, Article ID 341723

ции могут повысить также риск развития рака молочной железы. Как упомянуто в предыдущих разделах, гомозиготные мутации в гене *BRIP1* также приводят к развитию *анемии Fanconi J (FANCIJ)*.

Наследственные мутации в гене *PALB2* (16p12.2) характеризуются высоким риском развития рака молочной железы (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует белок *PALB2 (partner and localizer B2)*, который связывается с белком *BRCA2* и становится партнером при выполнении функций последнего (см. глава 15) в процессе репарации дефектов в спирали ДНК. Наследственные гетерозиготные мутации обнаруживаются у 0,05% населения и у 0,6-3,9% семей с раком молочной железы в семейном анамнезе. Лица с наследственными мутациями в упомянутом гене также имеют высокий риск развития рака поджелудочной железы. Наследственные гетерозиготные мутации в данном гене обнаруживаются в 0,5% случаев рака яичника. Приблизительно в 2-2,5% случаев рака яичника, связанного с наследственной предрасположенностью, обнаруживаются гетерозиготные мутации в гене *PALB2*. Следует отметить, что наследственные гомозиготные мутации (наследственные мутации в обоих аллелях) являются причиной *анемии Fanconi N* (см., глава 5).

Наследственные гетерозиготные мутации в определенных генах семейства *RAD51* (*RAD51* – 15q15.1, *RAD51C* – 17q22, *RAD51D* – 17q12) повышают риск развития рака яичника. Упомянутые гены кодируют специфические белки, которые относятся к белкам *RAD51* и вовлекаются в процесс гомологической рекомбинации. По данным исследований, наследственные гетерозиготные мутации в одном из данных генов обнаруживаются в 1% случаев рака яичника. Приблизительно, в 5% случаев рака яичника, связанного с наследственной предрасположенностью, обнаруживаются гетерозиготные мутации в одном из генов семейства *RAD51*. Носители гетерозиготной мутации данных генов имеют в 5-12 раз выше риск развития рака яичника в течение своей жизни. Мнения о роли мутаций в данных генах в повышении риска рака молочной железы неоднозначны. Следует отметить, что наследственные гомозиготные мутации в генах *RAD51* и *RAD51C* являются причиной *анемии Fanconi* (см. глава 5).

Наследственные мутации в гене *CHEK2* (checkpoint kinase-2, 22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей – рака молочной железы (в том числе у мужчин), рака толстого кишечника, рака предстательной железы, а также рака щитовидной железы, рака яичника и рака почки (тип наследования – аутосомно-доминантный). Указанный ген является важным компонентом в восстановлении дефектов в ДНК. Специфическая мутация (1100delC) в данном гене наблюдается у 0,5-1,5%



Протеины, вовлеченные в систему гомологической рекомбинации для репарации двухцепочечных разрывов ДНК

Наследственные малоизученные мутации в некоторых других генах – *MRE11A* (11q21), *NBS1* (также известен как *NBN* – 8q21.3) и *RAD50* (5q31.1) тоже могут умеренно (в 1,5-2,5 раза) повышать риск рака яичника (а также рака молочной железы).

Ген *MRE11A* кодирует белок *MRE11*, *NBS1* – белок (протеин *NBN*), *RAD50* – белок *RAD50*, которые вместе создают комплекс *MRE11-RAD50-NBN*. Данный комплекс, в дальнейшем взаимодействуя с *ATM* (с продуктом гена *ATM*), играет важную роль в распознавании и репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму *негомологического соединения концов*.

Наследственные гетерозиготные мутации в гене *BARD1* (2q35) являются причиной определенного процента случаев наследственного рака молочной железы и/или рака яичника. Специфический белок, кодируемый данным геном, присоединяется к N-терминальному RING-домену белка *BRCA1*. К C-терминальному BRCT-домену белка *BRCA1*, как указано в тексте, присоединяется белок *BRIP1*.

светлокожих людей и играет роль в развитии наследственного рака молочной железы (см., главы 17, 21). Следует отметить, что роль данной мутации (1100delC) в повышении риска рака яичника характеризуется противоречием. По данным, точечная мутация (миссенс-мутация – *missense mutation*) в виде 1157T в гене *CHEK2* повышает риск развития цистоаденомы и рака яичника низкой градации (а не высокой градации). Мнения о роли мутации в данном гене в повышении риска рака яичника противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

Наследственные мутации в гене PARK2 (6q25-27) ассоциируется с развитием аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма – самой распространенной формы болезни Parkinson. 50% больных ювенильным паркинсонизмом носят наследственные мутации в упомянутом гене. Ген *PARK2* кодирует протеин Parkin, который (данный протеин известен как убиквитин E3 лигаза) участвует во многих клеточных процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию клеток. Мутации в гене *PARK2* нередко ассоциируются с деменцией Alzheimer, множественным склерозом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, сахарным диабетом 2 типа, лепрой и т.д., а также характеризуются предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей, включая карциному молочной железы и рак яичника.

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11 (19p13.3)* и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Примерно 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейный анамнез, что указывает на постзиготическую мутацию (мутацию *de novo*) в данных случаях. Данный ген кодирует специальный энзим – серин/треонин киназу, который является супрессором опухолевого роста. Наряду с очень высоким риском развития карцином органов желудочно-кишечного тракта, больные синдромом Peutz-Jeghers также имеют высокий риск развития рака молочной железы, стромальных и эпителиальных опухолей яичника и рака фаллопиевой трубы (см. главы 16, 21, 23). В целом, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом Peutz-Jeghers достигает 90%. Рак яичника при синдроме Peutz-Jeghers чаще наблюдается в варианте муцинозной карциномы.

Синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *SMARCB1* (также известен как *hSNF5* и *INI1* 22q11.23) и *SMARCA4* (19p13.2) и характеризуется развитием ренальных и экстраренальных рабдоидных опухолей и других опухолей ЦНС (медуллобластомы, центральных PNET и т.д.). В зависимости от мутированного гена, который ассоциируется с данным наследственным расстройством, выде-

Наследственные гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* у женщин повышают риск развития рака молочной железы и рака яичника, у мужчин – рака молочной железы и рака предстательной железы. Носители данной мутации также имеют выше риск развития рака толстого кишечника, независимо от половой принадлежности. По данным, наследственные гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* у пожилых женщин без злокачественных опухолей снижают вероятность достижения преклонного возраста без развития злокачественной опухоли.



Характерные для синдрома Peutz-Jeghers пигментные пятна на слизистой оболочке щеки (мукокутанная пигментация) у 57-летней больной данным синдромом. У больной также множественные аденоматозные и гамарматозные полипы толстой кишки, число которых увеличивалось в течение 7-летнего контрольного периода. У больной синдром Peutz-Jeghers в семейном анамнезе (у брата). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Mozaffari H.R. et al. *Case Rep Dentistry*. 2016, Article ID 6052181.

ляют синдром предрасположенности рабдоидной опухоли 1 (вовлекается ген *SMARCB1*) и синдром предрасположенности рабдоидной опухоли 2 (вовлекается ген *SMARCA4*). Синдром предрасположенности рабдоидной опухоли 2 также характеризуется высоким риском развития мелкоклеточной карциномы яичника (гиперкальцемический тип). Данная карцинома наблюдается в >30% случаев указанного синдрома и в основном обнаруживается в возрасте 18-35 лет. Мелкоклеточная карцинома яичника (гиперкальцемического типа) представляет собой редкий и агрессивный рак, и в двух третьх случаев проявляет паранеопластическую гиперкальцемию

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака яичника

- рак молочной железы или рак тела матки в анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- высокий рост
- избыточная масса тела
- постменопаузальный во зраст
- расовая и этническая принадлежность

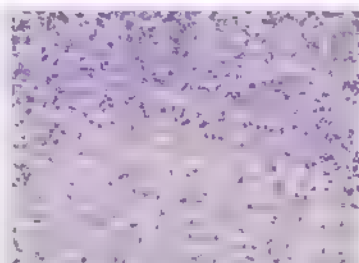
У лиц с раком молочной железы или раком тела матки в анамнезе существенно выше риск развития и рака яичника

У женщин с сахарным диабетом риск развития рака яичника на 20-55% выше по отношению к женщинам без сахарного диабета.

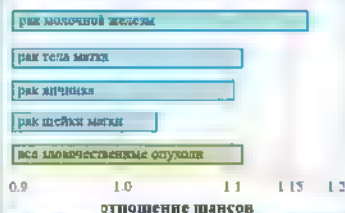
Женщины с ростом 180 см и выше имеют выше риск развития рака яичника, и риск в дальнейшем повышается на 7-10% на каждые 5 см прироста в росте. Риск рака яичника также выше у женщин с индексом массы тела больше 28 кг/м². Дальнейшее повышение данного индекса сопровождается повышением риска развития рака яичников все больше - на 5% на каждые 5 единиц прироста в ИМТ.

По мере повышения возраста повышается и риск развития рака яичника. Половина случаев рака яичника наблюдается в возрасте старше 63 лет. Таким образом, *постменопаузальный возраст* характеризуется высоким риском рака яичника. Противоположно этому, данный рак редко наблюдается у женщин до 40 лет

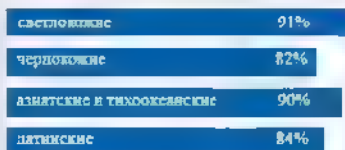
Рак яичника чаще всего наблюдается у *светлокожих женщин*, вслед за которыми следуют *латиноамериканки*. Риск развития рака яичника сравнительно ниже у афроамериканок. У тихоокеанских женщин и азиаток рак яичника наблюдается существенно реже, но самая низкая заболеваемость регистрируется у американских индианок и уроженок Аляски



Патогистологическая картина (H&E, 200x) левосторонней мелкоклеточной карциномы (гиперкальцемического типа) яичника у 21-летней больной с наследственными мутациями в гене *SMARCA4*. При генетическом анализе выявлена мутация в экзоне 16 гена *SMARCA4* (c.2352insG). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Moes-Sosnowska J et al: *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 10: 32-37



Отношение шансов развития карцином репродуктивных органов на каждые 5 см прироста в росте у корейских женщин. Согласно данным Choi Y.J et al (2019)



Доля карциномы в структуре злокачественных опухолей яичника в зависимости от этнической принадлежности в США. Согласно данным Torre L.A. et al (2018).

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака яичника

- прием оральных контрацептивных препаратов в анамнезе
- перевязка маточных труб в анамнезе
- системная красная волчанка в анамнезе

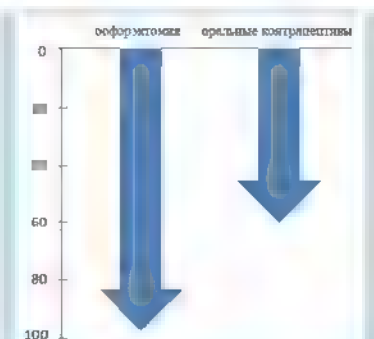
Применение оральных контрацептивных препаратов дольше 3 лет ассоциируется со снижением риска развития рака яичника в 1.5 раза. Применение упомянутых препаратов дольше 10 лет снижает данный риск вполнину. По мере продления периода применения оральных контрацептивных препаратов риск снижается еще больше, и пониженный риск сохраняется до 30 лет после прекращения препарата. В целом, у женщин, применявших оральные контрацептивные препараты, риск рака яичника на 25-60% ниже по отношению к женщинам, никогда не принимавшим указанные препараты.

У женщин после перевязки маточных труб риск развития рак яичника снижается значительно. Риск особенно снижается для эндометриодной карциномы.

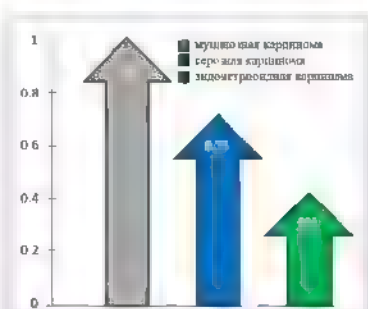
Применительно, что женщины с системной красной волчанкой меньше подвержены эстрогензависимым опухолям (молочной железы на 30% реже, эндометрия на 50%, яичников на 45%), по непонятным механизмам.

Пути снижения риска развития рака яичника

- устранение факторов, которые подвергают воздействию эндогенного и экзогенного эстрогена, является самой важной мерой для снижения риска рака яичника,
- необходимо выбрать такой образ жизни, при котором гормональный баланс у женщин меняется в сторону пролонгирования воздействия прогестерона (увеличением числа родов, вскармливанием младенцев грудью, употреблением оральных контрацептивных препаратов, применением гормональных внутриматочных контрацептивов или лигированием фаллопиевых труб для предотвращения беременности, включением прогестина в состав гормонозаместительной терапии или лишением воздействия чрезмерного эндогенного эстрогена, соблюдением массы тела, высокой физической активностью). Число родов 4 и больше, прием оральных контрацептивных препаратов, применение гормональных внутриматочных устройств или лигирование фаллопиевых труб для предотвращения беременности снижают риск рака яичника даже у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*. Употребление оральных контрацептивных препаратов способно снизить риск развития рака яичника у больных синдромом Lynch на 50%.

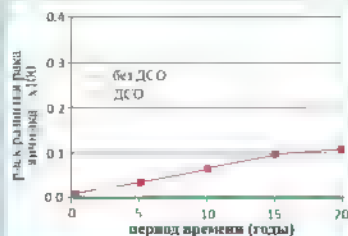


Изображение, иллюстрирующее снижение риска развития рака яичника применением оральных контрацептивных препаратов в сравнении с оофорэктомией у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*



Изображение, иллюстрирующее снижение риска развития различных гистологических вариантов рака яичника после перевязки фаллопиевых труб, по данным исследования

- полноценная диета, богатая витаминами А, С, D и Е и со сбалансированной пропорцией фруктов и овощей, снижает риск развития рака яичников. В связи с тем, что зеленый чай содержит достаточное количество антиоксидантов, он может быть полезен для снижения риска рака яичника.
- генетическое тестирование у больной раком молочной железы (особенно в перименопаузальном периоде), у которой рак тела матки в персональном анамнезе, у больной раком молочной железы (особенно в перименопаузальном периоде), у которой рак яичника (у родственниц первой степени) в семейном анамнезе, в случае наличия двустороннего рака молочной железы у родственников мужского пола первой степени, в случае рака яичника в любом возрасте у евреек-ашкенази,
- у женщин с подтвержденными наследственными мутациями в генах *BRCA*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* профилактическая риск-уменьшающая хирургическая операция в виде билатеральной сальпингоофорэктомии (тубооварэктомии) способна снизить риск развития рака яичника на 90-96%. Профилактическую риск-уменьшающую хирургическую операцию следует провести после того, когда женщина совершила желаемое число родов



Изображение, иллюстрирующее снижение риска рака яичника двусторонней сальпингоофорэктомией (ДСО) у женщин с синдромом Lynch. Согласно данным Schmeier K.M et al (2006)

ГЛАВА

23

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА

Неэпителиальные злокачественные опухоли яичника (НЭЗОЯ) – герминогенные опухоли и опухоли стромы полового тяжа составляют примерно 10% всех злокачественных опухолей яичника. Среди населения, где заболеваемость раком яичника низкая (у азиатов и темнокожих), герминогенные злокачественные опухоли составляют 15% всех случаев злокачественных опухолей данного органа (для сравнения 5% в западных странах)

НЭЗОЯ в основном обнаруживаются в первые два десятилетия жизни. Злокачественные герминогенные опухоли составляет 30% случаев герминогенных опухолей яичника, обнаруживаемых в возрасте до 20 лет. В целом 12-15% случаев герминогенных опухолей яичника представляют собой злокачественное новообразование. Злокачественные герминогенные опухоли яичника составляют 70-75% всех случаев злокачественных опухолей, обнаруживаемых в первые два десятилетия жизни, 15% в возрасте 15-19 лет. Герминогенные опухоли яичника также могут наблюдаться в третьем десятилетии жизни, но после этого они обнаруживаются очень редко.

Злокачественные опухоли стромы полового тяжа яичника типично наблюдаются в возрасте до 30 лет. Данные опухоли составляют 5% всех случаев злокачественных опухолей яичника в возрасте 15-24 лет. Исключение составляет гранулезоклеточные опухоли взрослых, которые типично обнаруживаются в возрасте 50-55 лет. Злокачественные опухоли стромы полового тяжа яичника в 2 раза чаще наблюдаются у темнокожего населения по сравнению со светлокожими людьми. Заболеваемость последними опухолями составляет 2-5 случаев на 1 000 000 населения в год.



■ карцинома
■ герминогенные опухоли
■ стромальные опухоли

Изображение, иллюстрирующее соотношение различных злокачественных опухолей яичника

20-30% всех опухолей (доброкачественных и злокачественных) яичника имеют герминативное происхождение, но всего 3% опухолей яичника являются злокачественными герминогенными опухолями. Герминогенные опухоли яичника обнаруживаются в следующих гистологических вариантах:

- дисгерминома,
- тератома
- нифрелам,
- эпислия
- лимфодермальная и
- эмбрионально специализированная
- опухоль эндодермального синуса,
- эмбриональная карцинома,
- полнэмбриома,
- хориекарцинома,
- смешанные формы

Факторы риска для развития неэпителиальных злокачественных опухолей яичника

Не известны

Заболевания, способствующие развитию неэпителиальных злокачественных опухолей яичника

- болезнь Ollier
- синдром Mafucci

Болезнь Ollier (энхондроматоз 1 типа по Spranger) развивается в результате соматических мутаций, в основном (в 98% случаев) в гене *IDH1* (2q34) и редко (в 2% случаев) в гене *IDH2* (15q26.1), которые, считается, происходят в раннем периоде развития плода. Болезнь Ollier представляет собой множественный энхондроматоз (не спинальный), который является доброкачественными новообразованиями, развивающимися в костной ткани (см. глава 38). Несмотря на то, что болезнь Ollier развивается в результате генетических (постзиготических) мутаций, она не передается наследственно. К возрасту 40 лет у 25% (15-40%) больных болезнью Ollier развиваются хондросаркома и гораздо реже остеосаркома. Кроме того, болезнь Ollier нередко сопровождается ювенильной гранулезоклеточной опухолью яичника и раком печени. Могут развиваться и астроцитомы и лейкоми при болезни Ollier.

Синдром Mafucci (энхондроматоз 2 типа по Spranger) развивается в результате соматических мутаций в генах *IDH1* (2q34) и *IDH2* (15q26.1), которые, как указано выше, происходят в раннем периоде развития плода. Таким образом, причину развития данного синдрома составляют мутации в тех же генах, как при болезни Ollier (см. выше). Синдром Mafucci характеризуется множественными энхондромами (не спинальными), гемангиомами (во многих случаях и лимфангиомами) кожи и мягких тканей. Данное расстройство очень похоже на болезнь Ollier, но отличается от нее наличием гемангиом мягких тканей и лимфангиом кожи (см. глава 38). Распространенность данных синдромов вместе составляет 1 случай на 100 000 населения. Распределение энхондроматоза соответствует такому же распределению энхондроматоза при болезни Ollier. Лица с синдромом Mafucci тоже имеют высокий риск развития хондросаркомы, гранулезоклеточной опухоли яичника и рака печени. Гранулезоклеточная опухоль яичника при болезни Mafucci как и при болезни Ollier) в основном обнаруживается в возрасте 6-13 лет. Так же, как при болезни Ollier, у лиц с синдромом Mafucci умственные способности не нарушаются.

Дисгерминома является самой распространенной опухолью герминативного происхождения и составляет 1-5% всех злокачественных опухолей яичника, 40% злокачественных герминогенных опухолей яичника. Дисгерминома представляет собой солидную опухоль большого размера и обнуживается двусторонне в 15-20% случаев.

Опухоли стромы полового тяжа яичника составляют 7% всех и 1-2% злокачественных опухолей данного органа. Опухоли стромы полового тяжа яичника наблюдаются в следующих гистологических вариантах

- **гранулеозо-стромальные опухоли**

гранулезоклеточные опухоли

- **ювенильная гранулезоклеточная опухоль,**

- **гранулезоклеточная опухоль взрослых**

- **опухоли группы фибромы-текомы**

- **текома,**

- **фиброма,**

- **другие.**

- **андробластича (Sertoli-Leydig-клеточная опухоль)**

- **высокодифференцированная**

- **Sertoli-клеточная опухоль,**

- **Leydig-клеточная опухоль,**

- **Sertoli-Leydig-клеточная опухоль,**

- **умереннодифференцированная, низкодифференцированная,**

- **гигандробластома.**

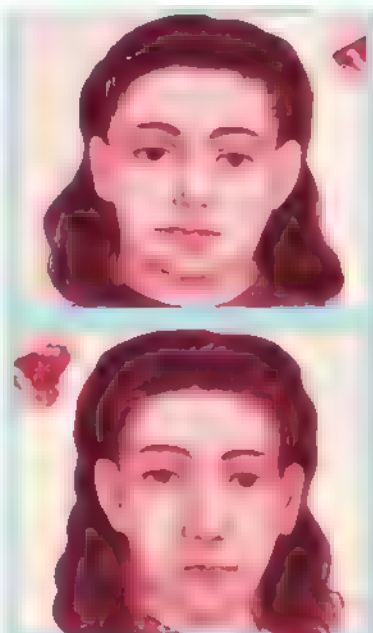


Переднезадняя рентгенография поражения метакarpальных костей и фаланг обеих рук (за исключением правого указательного пальца) и дистальной части костей предплечья (за исключением левой локтевой кости) у 13-летней больной болезнью Ollier. У больной поражены также передние концы всех ребер с обеих сторон, проксимальный метафиз обеих плечевых костей, метатарзальные кости и фаланги левой ноги, большеберцовая и малоберцовая кости слева, проксимальный метафиз левой бедренной кости, левая подвздошная кость. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Sadiq J et al. *BMC Med Imaging*, 2017 17: 58-62.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием неэпителиальных злокачественных опухолей яичника

- синдром Peutz-Jeghers
- синдром семейной плевропюльмонарной бластомы
- WT1-связанные наследственные расстройства
- синдром Turner
- синдром Down
- наследственные мутации в гене CBL
- наследственные мутации в гене BRCA1
- синдром Swyer
- смешанная гонадная дисгенезия
- синдром нечувствительности к андрогенам
- синдром Cowden
- синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью четности
- синдром Gorlin

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и наследуются по аутосомно-доминантному типу. По данным, один из каждых 80 000-200 000 новорожденных рождается с данным синдромом. Примерно 25-45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейный анамнез, что указывает на постзиготическую (*de novo*) мутацию в данных случаях. Ген *STK11* (*serine threonine kinase 11*) также называется геном *LKB1* (*liver kinase B1*) (см. глава 16). Синдром Peutz-Jeghers характеризуется гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта (особенно тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, периоральной, перинальной областях, в слизистой полости рта, на губах, на ладони и подошве) и высоким риском (90%) развития злокачественных опухолей определенных органов (рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака молочной железы и т.д.). Больные синдромом Peutz-Jeghers также склонны развивать характерную опухоль стромы полового тяжа яичника (*опухоль стромы полового тяжа яичника с аннулярными трубочками*), которая, по гистологическим особенностям, находится между герминативными опухолями и Sertoli-клеточной опухолью или включает в себя ткани обеих опухолей. Следует отметить, что больше трети случаев опухоли стромы полового тяжа яичника с аннулярными трубочками ассоциируется с синдромом Peutz-Jeghers. Давные опухоли при синдроме Peutz-Jeghers в большинстве случаев бывают мультифокальными и двусторонними и в основном обнаруживаются в возрасте 10-30 лет. Кроме упомянутой опухоли, при синдроме Peutz-Jeghers нередко обнаруживаются гранулезоклеточная, Sertoli-Leydig-клеточная и слизистая опухоли яичника. Риск развития опухолей яичника у больных синдромом Peutz-



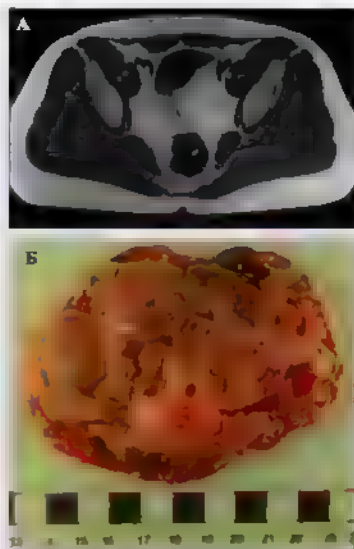
Синдром JT (845) сообщает о сестрах близнецах 20 лет с меланотическими пятнами на губах, десне и твердом небе. Одна сестра умерла в возрасте 20 лет от кишечной непроходимости, другая - в возрасте 50 лет от рака молочной железы. Hurler J. Pigmentation of lips and mouth. *Arch Surg*, 1896; 7: 290-291.

Все данные соответствуют расстройству, которое после 1929 г. называлось синдромом Peutz-Jeghers.

Jeghers в возрасте 15-64 лет составляет 20%, большинство случаев состоит из опухоли стромы полового тяжа яичника с аяулярными трубочками. Для синдрома Peutz-Jeghers также характерно частое развитие муцинозных опухолей яичника и фаллопиевой трубы

Синдром семейной плевропульмонарной бластомы (синдром DICER1) развивается в результате наследственных мутаций в гене *DICER1* (14q32.13) и характеризуется предрасположенностью к некоторым видам солидных злокачественных опухолей (тип наследования – аутосомно-доминантный) у детей, особенно к *плевропульмонарной бластоме*. Данный ген кодирует протеин DICER1, который, прикрепляясь к РНК, раскалывает ее и образует микроРНК (miRNA), которая, в свою очередь, контролирует экспрессию генов. Несмотря на то, что синдром DICER1 встречается очень редко, в 80% случаев соответствующие дети имеют семейный анамнез, в 20% случаев синдром появляется в результате *de novo* мутаций (см. глава 44). Спектр опухолей, ассоциированных с мутированным геном *DICER1*, включает в себя также кистозную нефрому (70%), опухоль Wilms, опухоли стромы полового тяжа яичников (Sertoli-Leydig-клеточную опухоль), эмбриональную рабдомиосаркому мочевого пузыря и шейки матки, редко – рак щитовидной железы, бластому гипофиза, назальную хондромезенхимальную гамартому. Кистозная нефрома в 80% случаев ассоциируется с плевропульмонарной бластомой. Sertoli-Leydig-клеточная опухоль яичника обнаруживается в 50% случаев синдрома *DICER1*. При данном синдроме могут обнаружиться также ювенильная гранулезоклеточная опухоль или гинандробластома яичника, но соответствующие наблюдения не достаточны для окончательного вывода о точной ассоциации между последними опухолями и синдромом DICER1.

WT1-связанные наследственные расстройства, в частности *синдром Frasier* и *синдром Denys-Drash* нередко ассоциируются с гонадобластомой яичника. Оба расстройства характеризуются стероид-резистентной прогрессирующей нефропатией, гонадальной опухолью и мужским гермафродитизмом (женскими наружными гениталиями с набором хромосом 46,XY) и поэтому могут быть незаметными, когда больные фенотипически женщины. Упомянутые синдромы развиваются в результате наследственных мутаций в гене *WT1* (11p13). Ген *WT1* является геном-супрессором опухолевого роста и кодирует *фактор транскрипции с доменами цинковых пальцев* (существующие в протеине WT1 четыре цинковых пальца обеспечивают связывание протеина WT1 с ДНК), который вовлекается в регуляцию развития гонад и почек. Мутации, приводящие к развитию синдрома Denys-Drash и синдрому Frasier, различны. Так, синдром Denys-Drash развивается в результате доминантно-негативной (антиморфной) мутации в экзонах 8 или 9 гена *WT1*, что характерно



КТ картина (А) и макроскопический вид (Б) опухоли Sertoli-Leydig у 15-летней девушки с синдромом DICER1. У больной отмечалось выпадение волос, задержка роста, темные волосы на животе, бедрах и ягодицах. Наружные гениталии без вирилизации и голос не изменен. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Wornat D.B. et al. *Case Reports Obstet & Gynecol*, 2018, Article ID 7927362

Опухоли Sertoli-Leydig представляют собой редкую опухоль стромы полового тяжа и составляют 0.5% всех случаев злокачественных опухолей яичника. Данные опухоли имеют признаки андрогенной активности: аменорея, гирсутизм, огрубение голоса, увеличение хлора. Обнаружение данной опухоли должно предупреждать о возможности наследственной мутации в гене *DICER1* и ассоциацию с риском развития плевропульмональной опухоли.

Синдром Denys-Drash и синдром Frasier наследуются по аутосомно-доминантному типу. Есть предположение, что упомянутые синдромы не являются разными нозологическими единицами, а представляют собой разные проявления одного и того же генетического расстройства.

ризуется продукцией аномального WT1 протеина, который приводит к почечной недостаточности до 1-го года жизни и к развитию опухоли Wilms. Противоположно этому, синдром Fraser развивается в результате точечной мутации в интроне 9 гена *WT1*, что приводит к медленно прогрессирующей гломеруллопатии, а последующей протеинурией и нефротическим синдромом. Синдрому Fraser не характерно развитие опухоли Wilms.

Риск развития гонадобластомы выше при синдроме Fraser по сравнению с синдромом Denys-Drash (соответственно 60% и 40%). Гонадобластома при указанных синдромах чаще наблюдается двусторонне. Большинство случаев данной опухоли, ассоциированной с упомянутыми синдромами, обнаруживается в возрасте до 20 лет.

Синдром Turner является врожденным расстройством, связанным с дефектом (частичной делецией, делецией короткого плеча X хромосомы) или отсутствием одной X-хромосомы (соответственно, 46,X,delXp и 45,X0) или дупликацией длинного плеча (изохромосома) в одной хромосоме (46,X,1Xq) и затрагивает женский пол (наблюдаются и другие редкие варианты хромосомной аномалии). Половина случаев данного синдрома характеризуется X-моносомией (отсутствием одной X хромосомы 45,X0). Иногда при синдроме Turner хромосомные изменения существуют не во всех, а в определенных клетках, что называется хромосомным мозаицизмом (в 70-90% случаев). Синдром Turner является самой распространенной хромосомной аномалией, и примерно одна из каждых 2 000-3 000 новорожденных женского пола рождаются с данным синдромом (см. глава 44). Наряду с другими характерными манифестациями (коротким ростом, дефектом скелета, сердечными дефектами, расстройствами яичников и почек, лимфедемой в конечностях и др.), синдром Turner ассоциируется с высоким риском развития нейробластомы и гонадобластомы (иногда наблюдается и дисгерминома). Риск гонадобластомы наиболее высок (40-45%) у больных с Y мозаицизмом - с материалом хромосомы Y (каротип 46,XY). Следует отметить, что частота наличия материала хромосомы Y наблюдается у 12% больных синдромом Turner.

Синдром Down, в большинстве случаев, развивается в результате трисомии 21, редко в результате прикрепления части хромосомы 21 (транслокации) к другим хромосомам в процессе образования репродуктивных клеток или в раннем периоде развития плода. Очень редко лишняя 21-я хромосома существуют в определенных клетках организма, что называется *мозаичный синдром Down*. Синдром Down характеризуется характерными фациальными чертами, интеллектуальной неспособностью, задержкой развития когнитивной функции и слабым тонусом мышц в младенчестве (см. глава 33). У больных синдромом Down отмечается склонность развивать определенные проблемы в здоровье -

Синдром Fraser представляет собой расстройство полового развития и характеризуется полной гонадальной дисгенезией. Несмотря на 46,XY хромосомный набор, новорожденные синдромом Fraser имеют женские наружные гениталии и диагноз не поддается сразу после рождения. Вторичные половые признаки в пубертатном периоде не развиваются, и больные, как правило, обращаются из-за первичной аменореи, проведенные анализы по поводу чего выявляют гипергонадотропный гипогонадизм благодаря отсутствию гонадальной функции. Таким образом, несмотря на присутствие гена *SRY* (Yp11.2) гена, детерминирующего мужской пол, больные синдромом Fraser фенотипически - это женщины, что объясняется тем, что в результате мутации в интроне 9 гена *WT1* уменьшается синтез изоформы протеина WT1+KTS (есть еще изоформа протеина WT1-KTS), что типично наблюдается при синдроме Fraser и приводит к уменьшенной экспрессии гена *SRY* и впоследствии гена *SOX9* (протеин *SOX9* участвует в регуляции генов, участвующих в детерминации пола), благодаря чему нарушается развитие яичка. Все это происходит благодаря тому, что в уrogenитальном гребне, от которого берут свое начало почки и гонады, ген *WT1* экспрессируется раньше, чем ген *SRY*.



Патогистологическая картина (гипопластический яичник с соединительно-тканной стромой без фолликулов) профилактически удаленных яичников (учитывая высокий риск развития гонадобластомы) у 38-летней неплодородной женщины с мозаичным синдромом Turner (согласно результату FISH анализа, в 9 из 50 периферических лейкоцитов был выявлен каротип 45,X0, в остальных - 46,XY). У больной маленькая матка, нормальная левая фаллопиева труба (правая удалена при аппендэктомии раньше) и дисгенетические (в виде недифференцированной соединительно-тканной ткани) яичники. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Rasevici M et al. Case Rep Obstet Gynecol 2019, Article ID 3719178.

болезнь щитовидной железы, гипотиреозидизм, зрительные нарушения. Приблизительно у половины больных синдромом Down развивается болезнь Alzheimer. У больных данным синдромом иногда развивается лейкемия. У женщин с синдромом Down могут обнаружиться герминативные опухоли яичника – дисгерминомы (намного реже, чем герминогенные опухоли яичка у мужчин с данным синдромом).

Синдром, ассоциированный с наследственной мутацией в гене CBL (Sanitas B-clone lymphoma), представляет собой одну из разновидностей Noonan-образных синдромов и развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций в гене CBL (11q23.3). Тип наследования данного синдрома аутосомно-доминантный. Данный ген кодирует RING-палец E3-убиквитин-лигазы, который важен при прицеливании субстратов для деградации протеосомами (см. глава 2). По клиническим особенностям (задержка роста, фациальный дисморфизм, лентиго, «пятна от кофе с молоком», сердечные пороки и т.д.) данный синдром соответствует синдрому Noonan, который является самым распространенным расстройством из соответствующей группы болезней. У больных данным синдромом нередко развивается ювенильная миеломоноцитарная лейкемия в детстве. Для данного синдрома характерно также развитие смешанной герминативной опухоли (незрелая тератома, дисгерминома, опухоль желточного мешка яичника).

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника, развивающийся в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *BRCA1* (17q21.31), ассоциируется с высоким риском развития рака молочной железы, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, карциномы желудка, рака поджелудочной железы, карциномы толстого кишечника и, возможно, рака предстательной железы (см. главы 12, 15, 17, 21, 22). Лица с данным синдромом также склонны развивать дисгерминому яичника.

Синдром Swyer представляет собой чистую гонадальную дисгенезию с карิโอтипом 46,XY. Причину данного расстройства в 10-15% случаев составляют наследственные мутации в гене *SRY* (Yp11.2), в остальных случаях причина не известна. Распространенность данного синдрома составляет 1-3 случая на 100 000 населения. Несмотря на наличие Y хромосомы, благодаря дисгенетическим гонадам антимюллера гормонов (AMH) и андрогены экспрессируются слабо, что приводит к женскому типу внутренних и наружных гениталий. У больных существуют матка и фаллопиевы трубы, отсутствуют фолликулы в дисгенетическом гонаде. Синдром Swyer характеризуется первичной аменореей, следовательно, слабым развитием вторичных половых признаков (редкими волосами на лобке, недоразвитыми грудями), благодаря чему данное расстройство обнаруживается в подростковом периоде. По данным гонадобластома наблюда-

Гонадобластома представляет собой редкую неоплазму яичника, которая состоит из герминативных клеток, напоминающих клетки дисгерминомы и гонадальных стромальных клеток, напоминающих клетки гранулезоклеточной или Sertoli-клеточной опухоли. 80% больных с гонадобластомой фенотипически женщины, 20% мужчины (с критторкизмом, гипоспадиями или анутренними женскими органами).

Наличие *MUJIBREY* (*MU* - чск-1) в геноме *Ixodes ricinus* развивается в результате последовательных мутаций в гене *TRIM37* (17q22) и характеризуется пренатально начинающимся нарушением роста, фациальным дисморфизмом, констриктивным перикардитом, неспособностью полового созревания, инсулиновой резистентностью (см. глава 44). Тип наследования данного генетического расстройства – аутозосомно-рецессивный. Несмотря на то, что развитие репродуктивных органов не затрагивается при данном расстройстве, женщины с синдромом *MUJIBREY* бесплодны и все развивают недостаточность яичника в возрасте до 30 лет. Более чем у половины женщин с данным синдромом развиваются доброкачественные опухоли стромы полового тела яичника чаще фибромы, относительно реже фиброма. Гамартумы печени также могут наблюдаться при данном генетическом расстройстве.

В 85-90% случаев синдрома Swyer ген *SRY* не мутирован и вовлекаются другие гены. Предполагается, что данный синдром может развиваться также в результате мутаций в генах *NR5A1* (9q33.3), *DHH* (12q13.12), *WT1* (1p36.12), *NROB1* (Xp2.1). Таким образом, синдром Swyer может наследоваться разными путями: по Y-сцепленному (при мутации в гене *SRY*), по X-сцепленному (при мутации в гене *NROB1*), по аутосомно-доминантному (при мутации в генах *NR5A1*, *DHH* или *WT1*) и по аутосомно-рецессивному (при мутации в гене *DHH*) типу. Большинство случаев синдрома Swyer развивается в результате *de novo* мутаций. Соответствующие больные не продуцируют ооциты, но они способны забеременеть донорской яйцеклеткой.

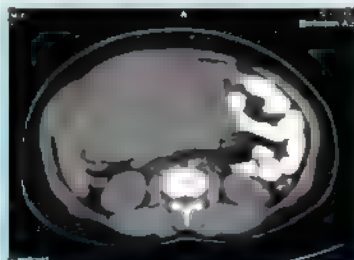
ется у 5-25% больных синдромом Swyer, и несмотря на ее доброкачественную природу, в половине случаев в ней может развиваться дисгерминома. Гонадобластома состоит из герминативных клеток и стромы полового тяжа яичника

Смешанная гонадальная дисгенезия представляет собой расстройство половой дифференциации в результате ненормального набора хромосом (45,X0/46,XY). При данном расстройстве в большинстве случаев наблюдается хромосомный мозаицизм. Дети с данным синдромом имеют две разные гонады – неопущенное яичко на одной стороне, дисгенетическую (эмбрионическую) гонаду на другой стороне. Смешанная гонадальная дисгенезия является второй самой распространенной причиной двусмысленных гениталий (гениталий неопределенного типа). В связи с ненормальной продукцией половых гормонов в разных гонадах у соответствующих больных наблюдается мальформация половых органов. Структуры, исходящие от мюллеровых протоков (фаллопиевы трубы, матка, проксимальная часть влагалища), персистируют. Больные склонны развивать гонадобластоми в дисгенетической гонаде. Гонадобластома, в свою очередь, чаще перерождается в дисгерминому

Синдром нечувствительности к андрогенам является X-сцепленным (тип наследования рецессивный) расстройством и характеризуется полным или частичным отсутствием чувствительности клеток мишени к андрогенам. Причиной данного состояния являются мутации в гене AR (Xq12), который кодирует андрогенный рецептор. Примерно один из 20 000 новорожденных мальчиков (по кариотипу) рождается с данным состоянием, при этом полная нечувствительность к андрогенам наблюдается чаще

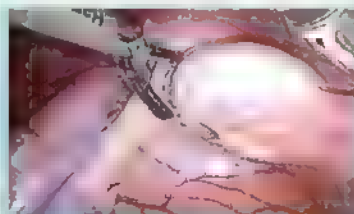
Несмотря на то, что соответствующие лица генетически представляют собой представителя мужского пола (46,XY), полная нечувствительность к андрогенам (синдром Morris) характеризуется женскими половыми признаками, в том числе развитием женских наружных половых органов. Такие лица растут как женщины. Лица с данным синдромом также имеют неопущенные яички. Из-за того, что яички продуцируют мюллеров ингибирующий фактор антимюллеров гормон (anti mullerian hormone AMH), такие больные не имеют матки и фаллопиевы трубы. При частичной нечувствительности к андрогенам (синдром Reifenstein) развиваются и мужские, и женские наружные половые органы и наблюдаются соответственные половые признаки. Они могут расти как мужчины или как женщины. Соответствующие больные женским фенотипом склонны развивать гонадобластоми (в 15% случаев) и дисгерминоме (в 5% случаев)

Синдром Cowden (синдром множественных гамартом), представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене



КТ картина дисгерминомы (размером 20X25 см) левого придатка матки у 20-летней женщины с синдромом Swyer. Больная имеет кариотип 46,XY, родители не кровные родственники. У больной до данного возраста не наступило менархе. Доступно по лицензии СС ВУ 4.0 Patnayak R. et al. / Nepal Med Assoc, 2012, 52 (186) 72-74

Гонадобластома развивается у 5-25% больных гонадальной дисгенезией (с кариотипом 46,XY) и у 15-20% со смешанной гонадальной дисгенезией (с кариотипом 45,X0,46,XY)



Яички, находящиеся в брюшной полости (лапароскопическая картина), у 18-летней по фенотипу женщины (с кариотипом 46,XY) с синдромом полной нечувствительности к андрогенам. У больной нормально развитые наружные гениталии и хорошо развитые молочные железы. Влагалище заканчивается слепую. У больной отсутствуют матка и фаллопиевы трубы. Доступно по лицензии СС ВУ 4.0 Putha Adnyana I B et al. / Biomed Pharmacol J, 2018 11 (4) 2069-2072

PTEN (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев (см.: главы 17, 25, 34). Синдром Cowden наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными гамартомами и высоким риском развития злокачественных опухолей (в основном рака молочной железы, рака щитовидной железы, рака тела матки, рака толстого кишечника и т.д.). Патогномоничными проявлениями указанного синдрома являются трихилемомы в лицевой области и фибромы в слизистой ротовой полости, что придает СОПР вид булыжника. При данном синдроме повышается также риск развития рака яичника и дисгерминомы яичника. По отношению к общему населению злокачественные опухоли у больных синдромом Cowden обнаруживаются в более молодом возрасте, чаще всего в третьем и четвертом десятилетиях жизни.

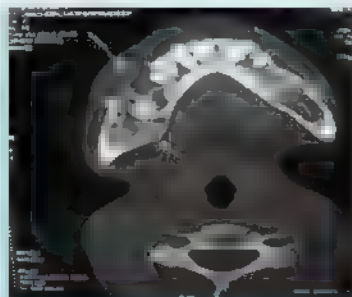
Синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти представляет собой наследственное (тип наследования - аутосомно-доминантный) расстройство, причиной которого являются наследственные гетерозиготные (моноваллельные) мутации в гене *HRPT2* (1q31.2). Ген *HRPT2* (другое название данного гена - *CDCC73*) кодирует протеин парифибромин, который находится во всех клетках тела, и вовлекается в процесс геной транскрипции (см. глава 44). Данный синдром характеризуется множественными паратиреоидными аденомами и фиброоссеозными повреждениями в верхней и нижней челюсти. Почка поражается в 20% случаев. Наряду с другими патологиями почек (кисты почек, кортикальные аденомы почек, смешанные эпителиальные-стромальные опухоли почки, папиллярный рак почки) нередко (примерно в 2% случаев) обнаруживается опухоль Wilms при данном синдроме. У 75% женщин с упомянутым синдромом развивается рак тела матки. Онкологический спектр синдрома гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти может включать в себя также гранулезоклеточную опухоль яичника и Leydig-клеточную опухоль яичника.

Синдром Gorlin (синдром невусообразного базально-клеточного рака) - это редкая, но хорошо известная болезнь, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования - аутосомно-доминантный) в гене *PTCH1* (9q22.32), редко - в гене *PTCH2* (1p34.1). Примерно один из каждых 57 000-256 000 людей страдает данным генетическим расстройством (см. глава 2).

Больные синдромом Gorlin имеют очень высокий риск развития множественных очагов БКР. Так, у 90% соответствующих светлокотных лиц наблюдается множественный БКР (иногда до 200 очагов).

Для больных синдромом Gorlin также характерны фациальный дисморфизм (макроцефалия, выдающийся лоб, расщелина губ и неба, гипертелоризм, глазные аномалии), раздвоенные ребра, кисты костей, одонтогенные кисты,

В последнее время накопилось много данных о том, что редко синдром Cowden (или Cowden-образный синдром) может развиться в результате специфических мутаций (длинные мутации характеризуются заменой отдельных аминокислот в энзиме сукцинат-дегидрогеназы D) в гене *SDHD* (11q23.1). Считается, что энзим *SDHD* указанной структуры ведет к нарушению функции протеина *PTEN* и развивает синдром Cowden (или Cowden-образный синдром). Следует отметить, что синдром Cowden (или Cowden-образный синдром), вызванный в результате мутаций в гене *SDHD* характеризуется более высоким риском развития рака молочной железы и карциномы щитовидной железы.



КТ картина (аксиальная) поражения опухоли (оссеифицирующей фибромой) правой половины тела нижней челюсти у 23-летней женщины синдромом гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти. В анамнезе случаи неоднократных выкидышей и бесплодие. При ультразвукографии была выявлена паратиреоидная аденома слева. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Redwin Dhas M P et al *Ethiop J Health Sci.* 2017; 27 (3): 309-313

Фиброма яичника обнаруживается у 75% синдромом Gorlin. Средний возраст больных синдромом Gorlin, у кого обнаруживается фиброма яичника, составляет 31 год (16-45 лет).

кифосколиоз, короткие пальцы, гиперкератоз на ладони и подошве, интракраниальные эктопические кальцификации

Примерно в 5% случаев данного синдрома обнаруживается медуллобластома. Медуллобластома, ассоциирующаяся с синдромом Gorlin, в основном обнаруживается в возрасте 2-3 лет, в отличие от спорадической медуллобластомы, которая диагностируется в возрасте 6-10 лет. Больные синдромом Gorlin также имеют высокий риск развития саркомы мягких тканей (см. глава 37). У больных синдромом Gorlin нередко развивается фиброма яичника (в основном двусторонние) и сердца. Следует отметить, что обнаружение двусторонней кальцифицированной фибромы яичника должно вызвать подозрение на ассоциацию с синдромом Gorlin. Больные данным синдромом также склонны развивать дисгерминому яичника.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития неэпителиальных злокачественных опухолей яичника

- подвергание матери воздействию экзогенного эстрогена при беременности
- избыточная масса тела матери до беременности

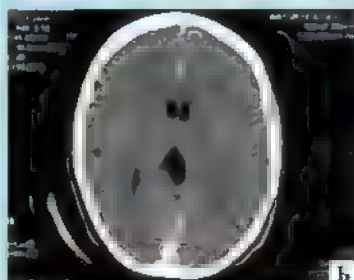
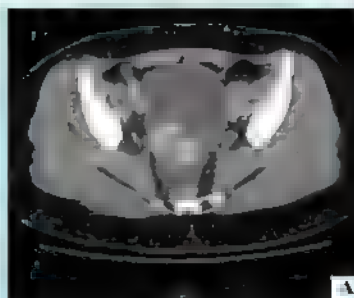
По данным, подвергание матери воздействию экзогенного эстрогена при беременности (применение диэтилstilбестрола, непреднамеренное применение оральных контрацептивных препаратов после зачатия) ассоциируется с высоким риском (в 3-4 раза) развития герминогенных опухолей яичника у дочерей.

Есть данные о том, что избыточная масса тела матери до беременности ассоциируется с высоким риском (примерно в 3 раза) развития герминогенных опухолей яичника у дочерей.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития неэпителиальных злокачественных опухолей яичника
Не известны

Пути снижения риска развития неэпителиальных злокачественных опухолей яичника

Ввиду низкой заболеваемости неэпителиальными опухолями яичника недостаточно известно о факторах, способствующих развитию данных опухолей, следовательно, не разработаны и меры, которые могли бы снизить соответствующий риск.



КТ картина фибромы (с кистозным и солидным компонентом и с кальцификацией) правого яичника (А) у 22-летней женщины с синдромом Gorlin. Б - кальцификация серпа мозга, характерная для данного расстройства. У больной в анамнезе повторная идиопатическая кератокиста в возрасте 7, 13 и 20 лет. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Finch T et al. J Med Case Rep, 2012, 6: 148-152

ГЛАВА 24

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЫ

Рак фаллопиевой (маточной) трубы представляет собой редкую злокачественную опухоль и составляет 1-2% всех гинекологических злокачественных опухолей. Показатель заболеваемости данным раком в США составляет 0 3-0 4 новых случая на 100 000 женщин в год. Несмотря на это, многие специалисты считают, что эти цифры могут не соответствовать действительности. Иными словами, данный рак может приниматься за карциному яичников при хирургической операции и при гистогистологическом исследовании удаленной опухоли, так как гистологические варианты обеих карцином одинаковы. Наряду с этим предполагается, что высокодифференцированная серозная карцинома яичника берет свое начало именно из эпителия фаллопиевой трубы.

Рак фаллопиевой трубы чаще всего наблюдается в возрасте 50-60 лет (средний возраст больных - 55 лет). Примерно 85% случаев данного рака обнаруживается в возрасте старше 50 лет, и > 2/3 случаев - в постменопаузальном возрасте. Рак фаллопиевой трубы чаще всего встречается у женщин европейской расы.

Факторы риска для развития рака фаллопиевой трубы

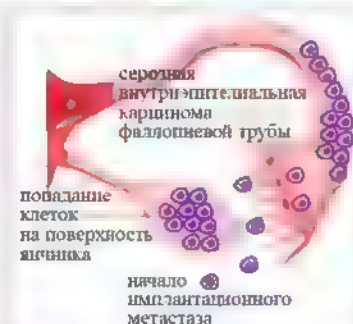
- раннее менархе и поздняя менопауза
- отсутствие родов в анамнезе и бесплодие
- преждевременные роды
- первая беременность в позднем возрасте

Раннее менархе и поздняя менопауза повышают риск развития рака фаллопиевой трубы. Другими словами, число менструальных циклов в течение репродуктивной жизни женщины является одним из факторов, влияющих на данный риск. По данным, отсутствие родов в анамнезе и бес-

Рак фаллопиевой трубы наблюдается в нескольких гистовариантах

- папиллярная серозная аденокарцинома - >90%,
- эндометриальная аденокарцинома 5-10%,
- светлоклеточная карцинома <1%,
- переходноклеточная карцинома <1%

Примерно в 25% случаев поражаются обе маточные трубы



Изображение, иллюстрирующее гипотезу об образовании высокодифференцированной серозной карциномы яичника

бесплодие в 4 раза повышают риск развития рака фаллопиевой трубы. Примерно у 70% женщин с раком фаллопиевой трубы имеется бесплодие. Первая беременность в возрасте старше 35 лет тоже слегка повышает риск данного рака

Заболевания, способствующие развитию рака фаллопиевой трубы

- хронический сальпингит

Женщины с хроническим сальпингитом, вызванным венерическими заболеваниями хламидией или гонореей, склонны к развитию рака фаллопиевой трубы

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака фаллопиевой трубы

- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника
- синдром Lynch

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования — аутосомно-доминантный) в генах *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1) и характеризуется высоким риском развития карциномы в определенных органах, в частности, рака молочной железы и рака яичника (см. главы 21, 22). Предполагается, что 16–43% случаев рака фаллопиевой трубы развивается в результате наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*. У носителей наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* развивается карцинома фаллопиевой трубы в более молодом возрасте. Считается, что при развитии данного рака происходят те же молекулярные патогенетические механизмы, как при карциноме яичника

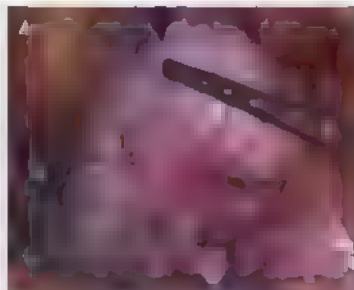
Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования — аутосомно-доминантный) в генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах (включая рак молочной железы, карциному тела матки и рака яичника), наряду с раком толстого кишечника (см. главы 15, 16, 17, 21, 22, 25). У женщин с синдромом Lynch также выше риск развития рака фаллопиевой трубы

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака фаллопиевой трубы

- рак яичника в анамнезе у родственниц первой степени
- получение гормонозаместительной терапии

Рак яичника в анамнезе у родственниц первой степени ассоциируется с высоким риском развития рака фаллопиевой трубы

Также считается, что фаллопиевы трубы являются не только источником высокодифференцированной серозной карциномы яичника, но и, соединяя эндометрий с поверхностью яичника, создают условия для ретроградного пассажа эндометриальных клеток (в составе менструальных выделений) на поверхность яичника, и эти эндометриальные клетки в дальнейшем могут трансформироваться в эндометриальную или светлоклеточную карциному. Данные варианты рака яичника в основном наблюдаются у молодых женщин. В настоящее время общепризнано, что эндометриальная и светлоклеточная карциномы яичника наблюдаются с эндометриальными очагами на яичнике



Рак обоих фаллопиевых труб у 48-летней женщины, принимавшейся за гидросальпинкс. При лапароскопии выявлены гидросальпинкс (13x5 см) справа (А), гидросальпинкс (4x4 см) и кистозный яичник слева (Б). Была выполнена двусторонняя сальпингоофорэктомия. Патогистологическое исследование выявило двустороннюю папиллярную серозную аденокарциному. Доступно по лицензии CC BY 3.0. Sharma N et al. J Case Rep, 2015, 5(1): 215–218

У женщин, получающих (или получивших) гормональную заместительную терапию, риск рака фаллопиевой трубы и уровень данного риска ассоциируются с продолжительностью соответствующей терапии

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака фаллопиевой трубы

- прием оральных контрацептивных препаратов
- многочисленные роды
- вскармливание грудью

По данным соответствующих исследований, прием оральных контрацептивных препаратов ассоциируется со снижением риска рака фаллопиевой трубы

Многочисленные роды являются протективными мерами по отношению к развитию рака фаллопиевой трубы. У женщин, вскармливающих младенцев грудью, риск развития данного рака ниже. По этой причине, по мере увеличения числа родов, риск рака фаллопиевой трубы снижается.

Пути снижения риска развития рака фаллопиевой трубы

Рак фаллопиевой трубы представляет собой непредотвратимую злокачественную опухоль. Несмотря на это, у определенных женщин нижеупомянутые меры могут снизить риск данной карциномы

- двустороннее удаление фаллопиевой трубы у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Существуют убедительные данные о том, что при наследственных мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* рак яичника берет свое начало от фаллопиевой трубы. Согласно этим данным, в последние время сформировались предположения о том, что при наследственных мутациях в упомянутых генах для предотвращения развития рака яичника более разумной тактикой является профилактическое удаление фаллопиевой трубы с сохранением яичников вместо традиционной операции – двусторонней сальпингоофореэктомии. Такая операция серьезно влияет на качество жизни и показана людям в связи с ранним началом менопаузы и сексуальным расстройством,
- вскармливание младенцев грудью способно снизить риск рака фаллопиевой трубы. Поэтому для снижения риска развития определенных карцином, включая рак фаллопиевой трубы, рекомендуется вскармливание младенцев грудью до физиологического сокращения выработки молока.

Предполагается, что 40% случаев рака яичника на самом деле может оказаться раком фаллопиевой трубы, но они регистрируются как карцинома яичника. По данным удаления фаллопиевой трубы снижается наполовину риск развития рака яичника.

Рак фаллопиевой трубы входит в спектр гинекологических карцином, ассоциированных с наследственными мутациями в генах *BRCA*. Карцинома фаллопиевой трубы, ассоциированная с наследственной мутацией в гене *BRCA1*, наблюдается намного чаще, чем карцинома, ассоциированная с наследственной мутацией в гене *BRCA2*. По данным, у женщин с наследственной мутацией в гене *BRCA1* риск развития рака фаллопиевой трубы повышается гораздо больше (в 120 раз), чем риск рака яичника (в 30 раз) или рака молочной железы (в 6 раз). Примерно в одной трети случаев рака фаллопиевой трубы, обнаруженных у женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA*, данная карцинома обнаруживается при профилактической двусторонней сальпингоофореэктомии. Около 40% женщин с карциномой фаллопиевой трубы, ассоциированной с наследственными мутациями в генах *BRCA*, не имеют данного наследственного расстройства в семейном анамнезе. Поэтому родственникам первой и второй степени таких женщин рекомендуется пройти соответствующий генетический тест. Факт о том, что носители гетерозиготной мутации в генах *BRCA* имеют 20%-ный кумулятивный риск развития рака фаллопиевой трубы между 4-м и 5-м десятилетием жизни, должен учитываться при оптимальном выборе времени для профилактической сальпингоофореэктомии для снижения риска развития карцином, ассоциированных с наследственными мутациями в указанных генах.

ГЛАВА 25

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки – это вторая самая распространенная злокачественная опухоль гинекологических органов, которая берет свое начало из клеток эндометрия. Указанная опухоль занимает 6-ое место (4-ое место – в развитых странах) среди всех злокачественных опухолей у женщин, 2,2% всех злокачественных опухолей (4,5% злокачественных опухолей у женщин) приходится на долю рака эндометрия по всему миру (5% в развитых странах). Каждая 41-я женщина имеет риск развития рака тела матки в течение своей жизни. Показатель заболеваемости раком тела матки в США составляет 25 новых случаев на 100 000 женского населения в год. В 2020 г. 417 367 (в 2012 г. – около 319 000) новых случаев рака тела матки было зарегистрировано по всему миру (73 333 – в ЕС).

Рак тела матки в основном наблюдается у женщин в возрасте 50-70 лет (в среднем 62-х лет). Всего менее чем 5% случаев рака тела матки наблюдается в возрасте до 40 лет. Заболеваемость раком тела матки повышается параллельно с возрастом. Если каждая из приблизительно 1400 женщин моложе 40 лет имеет риск развития рака тела матки, тогда упомянутый риск имеется в течение жизни у каждой восьмой женщины в возрасте до 80 лет. Другими словами, 75-80% всех случаев рака тела матки наблюдается у женщин постменопаузального возраста.

Заболеваемость сильно варьируется в разных этнических группах и регионах мира. Самая высокая заболеваемость раком тела матки наблюдается у еврейских женщин. В целом, заболеваемость раком тела матки выше у женщин в развитых странах. Так, по отношению к странам Центральной и Южной Америки, Азии и Африки заболеваемость гораздо выше в Австралии, в странах Европы и Северной Америки. В США рак тела матки гораздо чаще

Рак тела матки по гистологической структуре делится на два основных типа:
- рак эндометрия I типа – 85-90%
- рак эндометрия II типа – 10-15%.

Рак эндометрия I типа является *эстроген-независимым* и включает в себя *эндометриоидную карциному*. Эндометриоидный рак в основном обнаруживается у пременопаузальных и более молодых постменопаузальных женщин. Эндометриоидная карцинома I типа ассоциируется с эпидемиологическими факторами риска, которые характеризуются подвержением воздействию эстрогена без прогестеронового сопротивления. Развитие данной карциномы может сопровождать гиперплазию или атипическую гиперплазию эндометрия. I стадия данной карциномы в большинстве случаев низкая, благодаря чему эндометриоидный рак в большинстве случаев обнаруживается на ранних стадиях и характеризуется более благоприятным прогнозом.

встречается у светлокожих женщин (25 100 000) по отношению к афроамериканским (21.100 000), азиатским (18 100 000) и латиноамериканским женщинам (16 100 000). Следует отметить, что заболеваемость рака тела матки выше у афроамериканских и азиатских женщин, живущих в США, по отношению к женщинам, живущим в Африке и Азии, соответственно. Все эти данные дают основание предположить, что в развитии рака тела матки существенную роль играют факторы, связанные с окружающей средой.

В последние десятилетия заболеваемость раком тела матки резко увеличилась по непонятным причинам (в Великобритании 21% в последнее десятилетие, 56% по сравнению с 1990-ми гг.). Несмотря на это, смертность от рака тела матки остается низкой благодаря медленному росту и тем свойствам, что рак тела матки долго остается локальной опухолью.

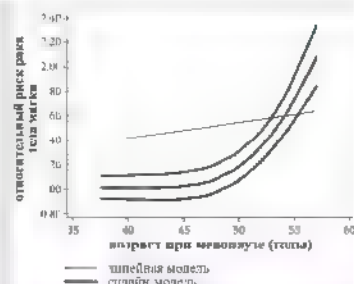
Рак тела матки занимает 20-е место среди всех злокачественных опухолей по числу смертных случаев по всему миру. Примерно 1% случаев смерти от всех злокачественных опухолей приходится на долю рака тела матки по всему миру. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 97 370 (в 2012 г. — около 76 200) случаев смерти от рака тела матки (16 773 — в ЕС). Средний возраст женщин, скончавшихся от карциномы эндометрия, составляет 75 лет.

Факторы риска для развития рака тела матки

- подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена
- отсутствие родов в анамнезе и бесплодие
- подвержение воздействию экзогенного эстрогена
- применение тамоксифена
- ограничение физической активности
- употребление алкоголя
- употребление большого количества красного мяса
- диета, богатая кадмием

Подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена является одним из основных факторов в развитии рака тела матки. Ранее менархе (<12 лет) считается фактором, повышающим риск развития рака тела матки, согласно результатам незначительных исследований. По результатам исследований, данный фактор повышает риск (на 11%) у рожавших женщин и не влияет на упомянутый риск у нерожавших. В отличие от раннего менархе, роль поздней менопаузы (в возрасте 50-54 по сравнению с возрастом <45 лет) в развитии рака тела матки подтверждают все соответствующие исследования (на 22% выше у рожавших, на 34% выше у нерожавших). Длительность менструального промежутка, который определяется количеством годов от

Рак эндометрия II типа является *эстрогенонезависимым*. Как данному типу относятся *серьезная аденокарцинома и серозноклеточная карцинома*. Рак эндометрия II типа наблюдается у старших женщин на фоне атрофического эндометрия. Градация данной карциномы в большинстве случаев высокая благодаря чему характеризуется неблагоприятным прогнозом. Поэтому рак эндометрия II типа составляет причину 40-50% случаев карциномы тела матки с отдаленными метастазами несмотря на то, что данный тип наблюдается реже — составляет всего 10-20% всех случаев рака тела матки. Несмотря на традиционное мнение о том, что карцинома эндометрия II типа является эстрогенонезависимой опухолью, в последнее время накопились данные о том, что факторы, связанные с эстрогеновым и антиэстрогеновым балансом, ассоциируются с риском развития данного типа рака тела матки.

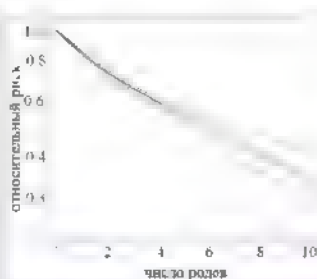


Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между возрастом при менопаузе и относительным риском рака тела матки (крайние кривые линии отображают 95% ДИ). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Wu Y et al., *BioMed Res Int*, 2019, Article ID 8584130 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

менархе до менопаузы, за исключением периода беременности, тоже считается одним из мощных факторов, повышающих риск развития рака тела матки. Частота ановуляторных циклов тоже является одним из факторов, ассоциирующихся с высоким риском развития рака тела матки. Ановуляторный цикл является однофазным (отсутствует овуляция и фаза развития желтого тела), так как в нем отсутствует последовательная смена фаз, характерных для нормального менструального цикла. Практически весь ановуляторный цикл занимает фаза пролиферации, которая сменяется десквамацией и регенерацией эндометрия (совершенно отсутствует секреторная фаза, которая в норме наступает после овуляции в связи с развитием желтого тела). Другими словами, ановуляторные циклы увеличивают период эстрогенизации и приводят к продукции избыточного эстрогена.

Нерожавшие женщины имеют в 2-3 раза выше риск развития рака тела матки по отношению к рожавшим женщинам. Это связано с тем, что более короткая менструальная жизнь (связанная со случаями беременности) приводит к снижению кумулятивного периода подвергания воздействию эндогенного эстрогена, что является одним из основных факторов для развития рака тела матки. Исследования доказывают, что последний род в старшем возрасте снижает риск развития рака тела матки. Следует отметить, что *отсутствие родов в анамнезе* – это в большинстве случаев манифестация бесплодия, что является независимым фактором риска для развития рака тела матки. Согласно данным исследований, у бесплодных женщин риск развития рака тела матки в 3,5 раза выше по отношению к женщинам с нормальной фертильностью.

Подвергание воздействию экзогенного эстрогена происходит при проведении *гормонозаместительной терапии* у женщин в периоде менопаузы или в постменопаузальном периоде (см. глава 21). Гормонозаместительная терапия классифицируется МАИЗО как одна из причин рака тела матки. Указанная заместительная терапия повышает риск развития рака тела матки приблизительно в 2-3 раза. Следует отметить, что применение только эстрогена (без прогестина) для этой цели намного опаснее, чем комбинация эстрогена/прогестина. Некоторые исследования даже подтверждают, что комбинация эстрогена/прогестина, применяемая для гормонозаместительной терапии, не повышает риск развития рака тела матки. Прогестагены в составе гормонозаместительной терапии противодействуют воздействию эстрогена на эндометрий. Исследования доказывают, что чем больше дней (10-14 дней) в месяце, когда добавляются прогестины к эстрогену, тем сильнее снижается риск развития рака тела матки. Применение тиболона для этой цели повышает риск данного рака намного выше. Это было особенно заметно у полных женщин. Следует отме-



Ассоциация между числом родов и относительным риском рака тела матки (напряженная линия – приблизительное отношение, пунктирные линии – 95% ДИ). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Wu Q-J et al. *Sci Rep*, 2015, 5: 14243 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

Предполагается, что, наряду со сдвигом гормонального баланса в сторону снижения эстрогена и повышения прогестерона, в снижении риска рака тела матки у рожавших женщин также играет роль механический сброс (пред)раковых клеток эндометрия при родах.

По данным исследований, гормонозаместительная терапия, проведенная в течение >5 лет, повышает риск развития рака тела матки, особенно у женщин с ИМТ <25 кг/м². Комбинированная гормонозаместительная терапия не повышает данный риск у женщин с ИМТ >25 кг/м². Тиболол повышает риск развития рака тела матки у всех женщин, независимо от ИМТ, но более заметно он повышается у женщин <25 кг/м² (в 1,1 раза, в 1,8 раза и в 2,5 раза у женщин с ИМТ > 29 кг/м², 25-29 кг/м² и <25 кг/м², соответственно).

По последним данным, репродуктивные факторы, прием оральных контрацептивных препаратов и курение влияют на риск развития рака эндометрия I типа и рака эндометрия II типа одинаково. Другими словами, оба типа рака эндометрия имеют много общих этиологических факторов, несмотря на разные клинические, патоморфологические и биологические особенности.

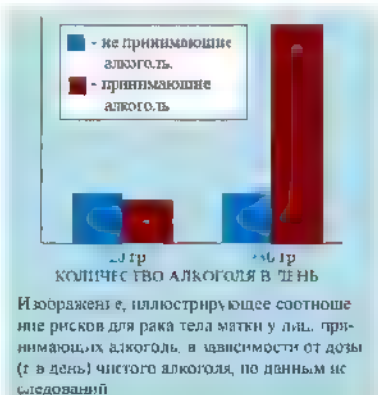
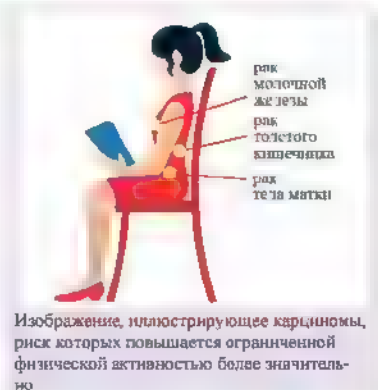
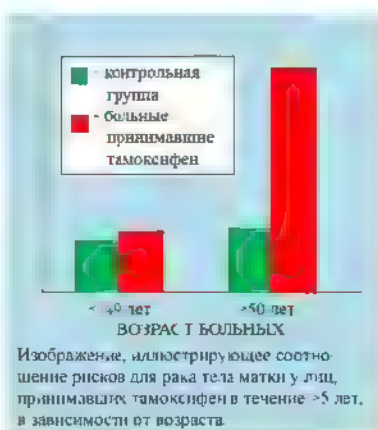
тить, что риск развития рака тела матки зависит от длительности применения гормонозаместительной терапии, и отменяя данное лечение снижает упомянутый риск, но не может снизить его до того уровня, который имеют женщины, не принимавшие гормонозаместительную терапию никогда.

Применение *тамоксифена* классифицируется МАИЗО как одна из причин рака тела матки. Тамоксифен представляет собой *селективный модулятор эстрогенного рецептора*, который снижает действие эстрогена на клетки молочной железы и, наоборот, действует как слабый эстроген на клетки эндометрия и приводит к эндометриальной пролиферации, гиперплазии и образованию полипа эндометрия. Таким образом, применение тамоксифена около 5 лет повышает риск развития рака тела матки примерно в 2-4 раза. Следует отметить, что тамоксифен повышает риск развития рака тела матки у женщин постменопаузального возраста. У женщин пременопаузального возраста подобный риск не доказан. Риск развития рака тела матки зависит от дозы тамоксифена и периода его применения. Несмотря на все это, выгода в выживаемости от полученного употребления тамоксифена (снижает смертность от рака молочной железы на 25-30%) у женщин с раком молочной железы гораздо больше, чем риск развития рака тела матки (примерно 1% в год) у соответствующих женщин.

Согласно результатам некоторых исследований, есть достоверные данные о том, что *ограничение физической активности* повышает риск не только рака молочной железы, но и рака тела матки. По данным соответствующих исследований, *тотальная высокая физическая активность*, которая включает в себя физическую активность в свободное время и связанную с особенностями профессии, способствует уменьшению риска рака тела матки на 20-40%. Хотя механизм до конца не ясен, но это объясняется тем, что физическая активность приводит к уменьшению массы жировой ткани, которая является источником продукции эндогенного эстрогена (см. ниже), тем самым способствует снижению риска рака тела матки. Следует отметить, что физическая активность снижает риск рака эндометрия как у женщин с нормальной массой тела, так и с избыточной.

Употребление >30 г алкоголя в день повышает риск развития рака тела матки у женщин в постменопаузальном периоде. Это объясняется тем, что упомянутое количество алкоголя повышает титр эстрогена в крови у женщин в постменопаузальном возрасте. Предполагается, что повышенный титр эстрогена в крови у пьющих женщин связан как со снижением метаболической элиминации эстрогена, так и с повышением его продукции.

Употребление большого количества красного мяса классифицируется АИИЗО и МФИЗО как возможная причина рака тела матки. По данным, употребление более 100 г



красного мяса в день повышает риск развития рака тела матки примерно на 50%

По данным, соответствующих исследований, *диета, богатая кадмием* (подвержение воздействию кадмия в диете) повышает риск развития рака тела матки на 20-30% (см. глава 31).

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака тела матки

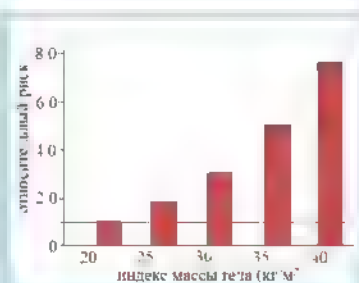
ожирение

- синдром поликистозных яичников
- эстрогенпродуцирующие опухоли
- гиперплазия эндометрия
- полип эндометрия
- аденомиоз

Ожирение и избыточный вес являются одним из основных факторов риска рака тела матки, и в Европе приблизительно 40% случаев рака эндометрия связывается с ожирением. Роль ожирения в развитии рака тела матки связана с тем, что прекурсор эстрогена — андростенедион превращается в эстроген в жировой ткани. Как упомянуто выше, подвержение воздействию чрезмерного эндогенного эстрогена является одним из основных факторов в развитии рака тела матки. Следует отметить, что избавление от избыточного веса, тем самым от жировой ткани любым путем, способствует снижению риска рака тела матки. С помощью изменения образа жизни (диетой, физической активностью) можно скинуть 7-10% веса, а когда изменение образа жизни сочетается с бариатрической хирургией, возможно скинуть до 30% массы тела. Исследования подтверждают, что бариатрическая хирургия у женщин с ожирением существенно снижает риск рака тела матки. В целом, по данным соответствующих исследований, ожирение и избыточная масса тела повышают риск рака тела матки в 2-4 раза.

Синдром поликистозных яичников (синдром Stein-Leventhal), самое распространенное расстройство продукции половых гормонов у женщин (в некоторых странах Европы наблюдается у 6,5-8% женщин репродуктивного возраста), при котором в одном яичнике существуют 12 или больше фолликулов размером до 8 мм. У соответствующих женщин в крови слегка повышается титр мужского полового гормона — андрогена. Диагноз синдрома поликистозных яичников ставится на основании того, что если 2 из 3 ниже лежащих критериев сочетаются у женщин репродуктивного возраста: 1) олигоовуляция или ановуляция; 2) клинические и/или биохимические данные гиперандрогенизма, 3) 12 или более фолликулов в одном яичнике при ультрасонографии. Примерно 30% женщин с раком тела матки в пременопаузальном периоде имели синдром поликистозных яичников.

Кадмий является токсическим элементом с биоаккумулирующим свойством и имеет эстроген-имитирующий эффект на эндометрий, благодаря чему повышает риск развития рака тела матки. Основным источником кадмия для организма является пища: съедобные моллюски и ракообразные, растения, выращиваемые в почвах, загрязненных тяжелыми металлами индустриального происхождения, и курение. Фосфорные удобрения повышают биодоступность кадмия и его поглощения растениями. Табак очень легко поглощает кадмий из почвы. Вторым источником кадмия является курение. Курение повышает уровень кадмия в организме в 2 раза. Из-за того, что биологический период полураспада кадмия очень долгий (10-30 лет), очень маленькая фракция кадмия выделяется из организма и с течением времени повышается его количество в организме. Уровень кадмия выше у женщин по отношению к мужчинам, так как женщины с большей вероятностью имеют истощенные запасы железа и из-за этого всасывают кадмий больше.



Ассоциация между ИМТ с относительным риском развития рака тела матки. Согласно данным Yang T Y O et al. (2012)

Избыточная масса тела повышает риск развития рака эндометрия I типа еще больше по сравнению с раком эндометрия II типа. По данным, у женщин с избыточной массой жировой ткани снижается уровень прогестерона в крови в пременопаузальном периоде и повышается уровень эстрогена в постменопаузальном периоде. Таким образом, сдвиг балансов обоих гормонов является самостоятельными факторами для развития рака тела матки.

Несмотря на то, что у большинства больных синдромом поликистозных яичников наблюдаются ожирение и резистентность к инсулину, которые в некоторых случаях являются причинами рака тела матки, упомянутый синдром сам тоже является самостоятельным фактором риска для развития рака эндометрия. Синдром поликистозных яичников самостоятельно повышает риск рака тела матки примерно в 3-4 раза. Повышение риска развития рака тела матки при упомянутом синдроме связано с тем, что эндометрий подвергается воздействию беспрепятственного и чрезмерного эндогенного эстрогена. Из-за того, что фолликулы не созревают при синдроме поликистозных яичников, не наступает лютеиновая фаза менструального цикла, при которой вырабатывается прогестерон, что в норме противодействует воздействию эстрогена на эндометрий.

Эстрогенпродуцирующие опухоли яичника (гранулезоклеточная опухоль, тека-клеточная опухоль и т.д.) в 5-25% случаев ассоциируются с карциномой тела матки. Упомянутые опухоли составляют всего 2% всех опухолей яичника (см.: глава 23). Таким образом, учитывая крайнюю редкость указанных опухолей (1-2 случая на 1.000.000 женщин в год), причину рака эндометрия редко составляет гиперэстрогемия, связанная с эстрогенпродуцирующими опухолями яичника.

Гиперплазия эндометрия является одной из распространенных предраковых патологий эндометрия. Она развивается в результате длительного и чрезмерного эстрогенного воздействия (см. выше). Клиническое проявление гиперплазии эндометрия состоит из постменопаузального вагинального кровотечения (анормального менструального кровотечения у женщин репродуктивного возраста). ВОЗ различает две разновидности гиперплазии эндометрия: *гиперплазия эндометрия без атипии* и *атипическая гиперплазия эндометрия*. 5% случаев гиперплазии эндометрия без атипии в течение 20 лет после диагноза может прогрессировать в рак тела матки. Рак тела матки может развиваться на фоне атипической гиперплазии эндометрия в 25-50% случаев.

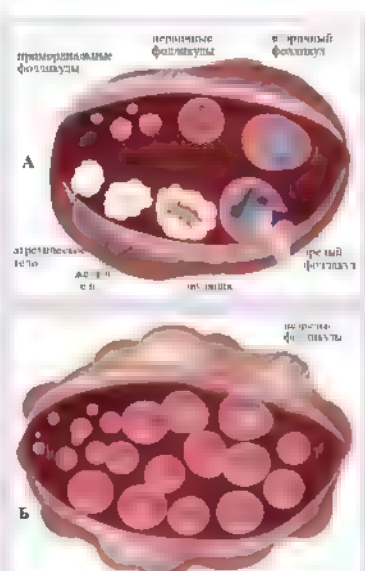
У 2-5% женщин с *полипом эндометрия* развивается рак тела матки, и полипы особенно чаще прогрессируют в карциному у женщин постменопаузального возраста.

По данным, *аденомиоз матки* повышает риск развития рака тела матки в более чем 2 раза.

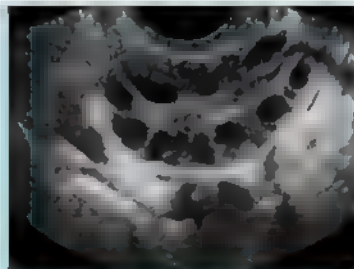
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака тела матки

В 90% случаев рак тела матки имеет спорадический характер, в 10% случаев он развивается вследствие наследственных мутаций в определенных генах.

- синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника



Схематические изображения, иллюстрирующие нарушение созревания фолликулов при синдроме Stein-Leventhal. А - нормальный яичник, Б - яичник при синдроме поликистозных яичников.



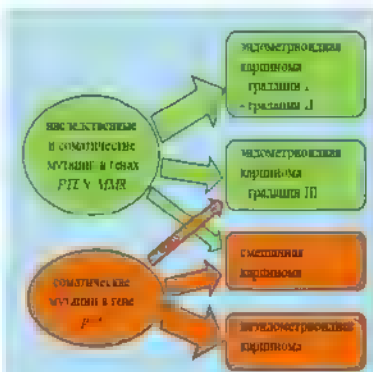
Ультрасонограмма яичника при синдроме поликистозных яичников. Наблюдается больше 12 фолликулов.

- синдром Cowden
- синдром Lynch
- синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти
- наследственные мутации в гене *POLE*
- наследственные мутации в гене *POI/D1*
- синдром *MUTYH*-ассоциированного полипоза

В отличие от наследственных мутаций в гене *BRCA1* (17q21.31), мутация в гене *BRCA2* (13q13.1) повышает риск развития рака тела матки примерно в 2 раза (тип наследования – аутосомно-доминантный). При наследственных мутациях в гене *BRCA2* наблюдается в основном II тип рака эндометрия (неэндометриоидный рак эндометрия). У 14-27% еврейских женщин с серозным раком тела матки (II типом рака эндометрия) обнаруживается мутация в гене *BRCA2*, а наследственные мутации в указанном гене наблюдаются только у 2-3% общего населения Израиля. В Канаде у 2% нееврейских женщин с серозным раком тела матки обнаружилась мутация в гене *BRCA2*, согласно результатам проводимого исследования, и указанная мутация наблюдается только у 0,06% общего нееврейского населения Канады.

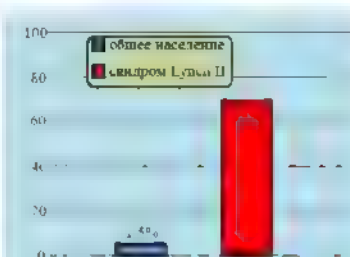
Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев синдрома Cowden (см. главы 17, 21, 30). Синдром Cowden наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными гамартомами (почти во всех случаях) и злокачественными опухолями (в основном раком молочной железы, щитовидной железы и тела матки). Рак тела матки – одна из самых частых опухолей, ассоциированных с синдромом Cowden. С другой стороны, мутация в гене *PTEN* – самая частая генная мутация в клетках рака эндометрия и наблюдается в 40% случаев спорадической карциномы тела матки. Риск рака тела матки у лиц с синдромом Cowden в течение их жизни составляет 13-28%, но для общего населения он в пределах 2-4%. Рак тела матки у женщин с синдромом Cowden обнаруживаются в возрасте 30-50 лет. Есть редкие данные о том, что при синдроме Cowden рак эндометрия обнаружился в возрасте до 20 лет. Рак тела матки при синдроме Cowden в большинстве случаев бывает в варианте эндометриоидного рака (рака тела матки I типа). Важно отметить, что рак яичника редко ассоциируется с упомянутым синдромом и демонстрирует гистовариант эндометриоидной карциномы.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR* (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах,



Генетический профиль гистологических вариантов рака тела матки

Ген *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) кодирует специфический протеин, который модифицирует активность определенных протеинов и липидов удалением с них фосфатных групп (энзимы с данной функцией называются фосфатазами, и они удаляют фосфатные группы с протеинов с фосфорилированным тирозином, серином и треонином). Являясь супрессором опухолевого роста, протеин *PTEN* совершает свою функцию дефосфорилированием фосфатидилинозитол-3-киназы и отрицательным регулированием *PI3K*-сигнального пути. Следует отметить, что по такому механизму совершают свою супрессорную активность также гены *TSC1*, *TSC2* и *STK11*, наследственные мутации в которых приводят к развитию tuberозного склероза (*TSC1*, *TSC2*) и синдрому Peutz-Jeghers (*STK11*).



Риск развития рака тела матки у больных синдромом Lynch II

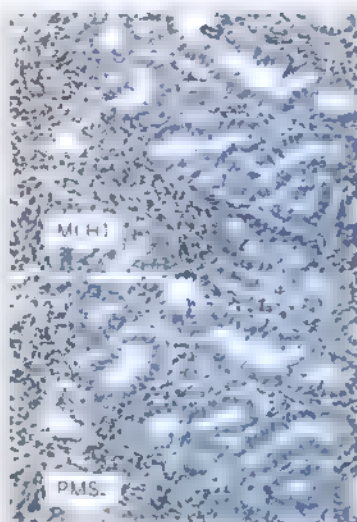
наряду с раком толстого кишечника (см.: главы 17, 21)

В результате наследственных мутаций в указанных генах возникает микросателлитная нестабильность, что способствует развитию злокачественных опухолей в разных органах. Наследственные мутации в гене *MSH6* сопровождаются наивысшим риском развития рака тела матки. Наименьший риск развития злокачественных опухолей при синдроме Lynch связан с мутацией в гене *PMS2*. Рак тела матки развивается примерно в среднем у 60% (34–71%) женщин с синдромом Lynch в течение их жизни. 2–6% случаев рака тела матки связано с синдромом Lynch, и данный синдром ассоциируется с эндометриальным раком тела матки. Примерно в 50% случаев синдрома Lynch рак эндометрия обнаруживается первым среди других возможных злокачественных опухолей. Другими словами, рак эндометрия является второй самой частой злокачественной опухолью после рака толстого кишечника при данном синдроме. Поэтому рак эндометрия при синдроме Lynch называют «ежедневным» раком. Длительность промежутка между раком тела матки у больных синдромом Lynch и второй злокачественной опухолью составляет примерно 11 лет, что дает возможность обнаружить вторую опухоль на ранних стадиях путем интенсивного контроля.

Синдром гиперпаратиреоидизма с опухолью челюсти представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, которое ассоциируется с наследственными гетерозиготными (моноаллельными) мутациями в гене *CDC73* (1q31.2). Ген *CDC73* (данный ген также известен как *HRPT2*) кодирует протеин парафибромин, который находится во всех клетках тела, и вовлекается в процесс генной транскрипции (см. глава 44). Данный синдром характеризуется множественными паратиреоидными аденомами и фиброоссеозными повреждениями в верхней и нижней челюстях. Почка поражается в 20% случаев. Наряду с другими патологиями почек (кисты почек, кортикальные аденомы почек, смешанные эпителиальные стромальные опухоли почки, папиллярный рак почки), при данном синдроме часто (примерно в 2% случаев) встречается опухоль Wilms. У 40–75% женщин с данным синдромом развивается рак тела матки.

Наследственные мутации (гетерозиготные) в генах *POLD1* (19q13.33) и *POLE* (12q24.33) ассоциируются с развитием множественных аденом в толстом кишечнике (тип наследования – аутосомно-доминантный). Ген *POLD1* кодирует δ -субъединицу, *POLE* – ϵ -субъединицу (экзонуклеазный домен) ДНК-полимеразы, которые являются одним из основных энзимов эукариотической ДНК и способствуют синтезу, соответственно, отстающих и ведущих нитей ДНК (см. глава 15). Данное генетическое расстройство также характеризуется высоким риском развития рака тела матки. По данным, 4–5% эндометриального рака тела матки ассоциируются с наследственными гетерозиготными (моноал-

*Наиболее типичные мутации в гене *EPCAM* (2p21), который обеспечивает инструкцией при синтезе тропнана EPCAM – молекулы эпителиальной клеточной адгезии (epithelial cellular adhesion molecule). Ген *EPCAM* находится в хромосоме 2 в близости к гену *MSH2* – к одному из генов, мутации в котором приводят к развитию синдрома Lynch. По непонятному механизму мутация гена *EPCAM* вызывает инактивацию гена *MSH2*. Около 6% случаев синдрома Lynch ассоциируется с мутациями в гене *EPCAM*. Следует отметить, что наследственные мутации в гене *EPCAM* могут вызвать «холобообразную» интерстицию, которая характеризуется ненормальным развитием интерстиция, в связи с чем развиваются пальцеобразные выпячивания на слизистой оболочке кишечника, что приводит к тяжелой диарее.*



Потеря MLH1 и PMS2 протеинов в клетках карциномы тела матки у 49-летней больной синдромом Lynch. У больной рак толстого кишечника и рак желудка в семейном анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yokoyama T. et al. *BMC Cancer*, 2018, 18: 576–579.

лельными) мутациями в гене *POLD1* и *POLE*. Есть данные о том, что у более половины женщин с наследственными гетерозиготными мутациями в гене *POLD1* развивается рак эндометрия в течение их жизни

Синдром *MUTYH*-ассоциированного полипоза (*MUTYH-associated polyposis syndrome* - *MAP*) представляет собой аутосомно-рецессивный синдром интестинального полипоза (в основном аденоматозного, возможно, и сидячего зубчатого и гиперпластического). Проявления синдрома ассоциируются с наследственными мутациями в гене *MUTYH* (1р34.1). Указанный ген обеспечивает инструкцией при синтезе энзима *MUTYH*-глюкозилазы, который является компонентом системы базовой эксцизионной репарации (*base excision repair* - *BER*) и участвует при восстановлении ДНК, поврежденной в результате окисления, дезаминирования и алкилирования (см. глава 15). Лица с данным синдромом имеют высокий риск развития рака толстого кишечника (40-100%), двенадцатиперстной кишки (4-5%), желудка (2%). В последнее время накопились много данных о том, что при синдроме *MUTYH*-ассоциированного полипоза, наряду с карциномой других органов (молочной железы, яичника, щитовидной железы, мочевого пузыря и т.д.), может повышаться и риск рака тела матки. Учитывая тот факт, что данный синдром был описан недавно, онкологический спектр указанного синдрома раскрыт не до конца. Есть данные о том, что риск указанных карцином также может повышаться при наследственной гетерозиготной мутации в гене *MUTYH*.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака тела матки

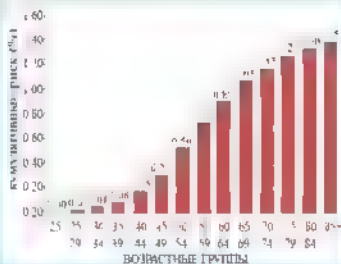
- рак молочной железы или рак яичника в анамнезе
- старший возраст
- сахарный диабет в анамнезе
- избыточная масса тела
- высокий рост
- болезнь *Parkinson* в анамнезе

Риск рака тела матки выше у лиц с раком молочной железы или рака яичника в анамнезе. Данная ассоциация, возможно, связана с общими факторами (наследственными мутациями в определенных генах, репродуктивными факторами, избыточной массой тела и т.д.), играющими роль в развитии данных карцином, или с лечением тамоксифеном, или же с повышением контрольной диагностической активности

Риск развития рака тела матки повышается параллельно с возрастом. Около 80% всех случаев рака тела матки наблюдается у женщин в постменопаузальном возрасте

POLF и *POLD1* протеины относятся к протеазам семейства В. Они формируют главные каталитические «читающие корректуры» (*proofreading*) субъединицы α и δ -субъединицы энзимного комплекса *PoI α* и *PoI δ* , которые синтезируют соответственно ведущую и отстающую нитки при репликации ДНК. Функция читки корректуры (экзонуклеазная) обнаруживает и удаляет неправильно включенные нуклеотиды из дочерних нитей. Оба гена экспрессируются во всех клетках и демонстрируют высокую эволюционную консервацию, особенно в экзонуклеазном домене. Следует отметить, что данные гены не являются классическими генами-супрессорами опухолей и потери функции не является патогенетической. Наследственные мутации в данных генах характеризуются множественными (20-30) colorectalными полипами (*PPAP* - *polytopic-proofreading associated polyps*) раком толстого кишечника и раком эндометрия (см. глава 7). Наследственные мутации в генах *POLF* и *POLD1* обнаруживаются в 4-9% случаев colorectalной карциномы и рака эндометрия.

По данным, эндометриальная карцинома с мутированным геном *POLF* характеризуется более благоприятным прогнозом



Изображение, иллюстрирующее повышение риска развития рака тела матки параллельно с возрастом. Согласно данным Lai J Ch-Y et al. (2017)

Сахарный диабет 2 типа является самостоятельным фактором риска для развития рака тела матки. Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа ассоциируется с высоким риском рака тела матки как у женщин с ожирением, так и без избыточного веса. Сочетание сахарного диабета 2 типа с ожирением еще сильнее ассоциируется с данным риском.

Избыточная масса тела ассоциируется с повышенным риском рака тела матки (см. выше).

Высокий рост ассоциируется с высоким риском развития рака тела матки. Риск развития рака тела матки повышается на 9-19% на каждые 10 см прироста в росте.

Риск развития рака тела матки на 17% выше у женщин с болезнью *Parkinson*.

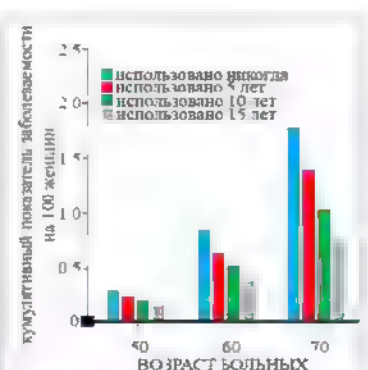
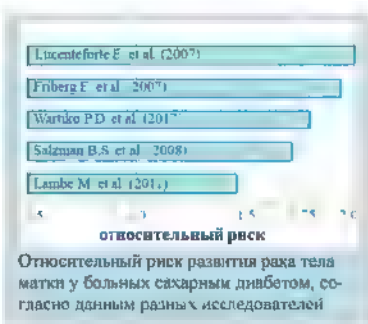
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака тела матки

- прием оральных контрацептивных препаратов в анамнезе
- высокая физическая активность
- курение
- ношение внутриматочных спиралей
- регулярный прием аспирина
- прием бисфосфонатов в анамнезе
- достаточное количество фруктов и овощей в диете
- регулярный прием кофе и чая
- системная красная волчанка в анамнезе

Прием комбинированных оральных контрацептивных препаратов классифицируется МАИЗО как протективный фактор от рака тела матки. Другими словами, данный фактор снижает риск рака тела матки. По мере продления применения указанных препаратов риск снижается еще больше, и сниженный риск сохраняется до 10 лет после прекращения приема препарата. Предполагается, что применение оральных контрацептивных препаратов в течение 5 лет ассоциируется со снижением риска тела матки наполовину. Указанный протективный эффект более выражен у нерожавших женщин. По данным, 25% случаев рака тела матки в Великобритании предотвращается данным фактором.

По данным соответствующих исследований, **высокая физическая активность** (физическая активность в свободное время или связанная с особенностями профессии) ассоциируется со снижением риска рака тела матки на 20-40% (см. выше и см.: глава 21).

Курение ассоциируется со снижением риска развития рак тела матки примерно на 30% у женщин постменопаузального возраста. Это объясняется тем, что курение включает один из антиэстрогенных механизмов. Во-первых, ку-



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между применением оральных контрацептивных препаратов и риском рака тела матки в зависимости от возраста женщин. Согласно данным Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer (2015).

рящие женщины склонны быть худыми по сравнению с некурящими, что снижает продукцию эндогенного эстрогена, продуцирующегося жировой тканью (в жировой ткани андростенедион превращается в эстроген). Другим потенциальным механизмом является то, что курение сдвигает метаболизм эстрогена в пользу 2-гидроксистерона, который повышает титр циркулирующего прогестерона в крови, что снижает риск развития рака эндометрия. Кроме того, предполагается, что 2-гидроксистерон, погубив яйцеклетки, снижает возраст нормальной менопаузы на 1-2 года, тем самым укорачивая менструальный промежуток (репродуктивный период), вместе с тем снижает и риск рака тела матки. Наряду с этим есть данные о том, что курение повышает экспрессию прогестеронового рецептора в клетках эндометрия. Ассоциация особенно сильнее у женщин, применяющих гормонозаместительную терапию. Примечательно, что курение не является протективным по отношению к другим опухолям, развитие которых связано с эстрогеном (например, по отношению к раку молочной железы).

По данным, ношение гормональных внутриматочных спиралей ассоциируется со снижением риска развития рака тела матки примерно на 20%.

По данным, регулярный прием аспирина ассоциируется со снижением риска развития рака тела матки на 13%, особенно у женщин с избыточной массой тела.

Согласно данным, прием бисфосфонатов дольше одного года ассоциируется со снижением риска развития рака тела матки на 25%.

Регулярный прием кофе и чая классифицируется МФИЗО/ААИЗО как возможный протективный фактор от рака тела матки. Риск для развития рака тела матки примерно на 20% ниже у женщин, регулярно употребляющих кофе, на 25% – употребляющих чай. Ассоциация особенно сильнее у женщин, употребляющих зеленый чай.

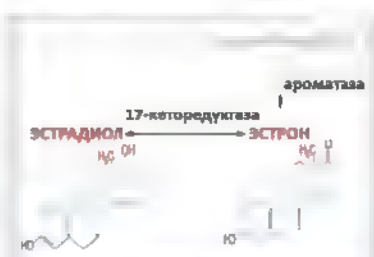
Риск развития рака тела матки на 10-20% ниже у женщин, употребляющих >100 г. некрахмалистых овощей и фруктов в день.

Женщины с системной красной волчанкой меньше подвержены эстрогензависимым опухолям (молочной железы на 30% реже, эндометрия на 50%, яичников на 45%), по непонятным механизмам.

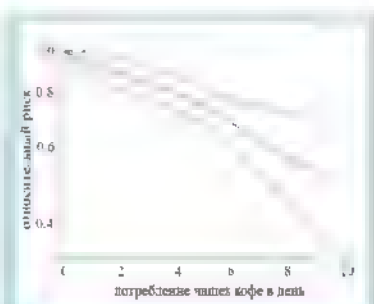
Пути снижения риска развития рака тела матки

Считается, что 1/3 случаев рака эндометрия возможно предотвратить вишелерчисленными мерами

- устранение факторов, которые подвергают воздействию экспозиции эндогенного и экзогенного эстрогена, является самой важной мерой для снижения риска рака тела матки.
- необходимо выбрать такой образ жизни, при котором гормональный баланс у женщин меняется в сторону



Схема, иллюстрирующая превращение андростенедиона в эстрогены в клетках жировой ткани



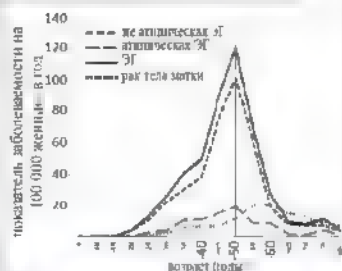
Ассоциация между употреблением кофе и риском рака тела матки. Непрерывная линия указывает на приблизительное отношение, пунктирные линии – 95% ДИ. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Wang A. et al. *Scientific Rep*, 2016, 6: 33711-33723 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).



Основные эффективные меры для снижения риска развития рака тела матки
ОКП – оральные контрацептивные препараты,
ГВМС – гормональные внутриматочные спирали

продолгования воздействия прогестерона (в случае беременности, повышения числа случаев беременности, обязательного включения прогестивов в состав гормонозаместительной терапии). Гормонозаместительная терапия без прогестивов должна назначаться только женщинам с гистерэктомией в анамнезе,

- отказ от алкоголя, физическая активность и контролирование здоровой массы тела снижают риск развития рака тела матки,
- более тщательный контроль по отношению к женщинам, принимающим тамоксифен. Такие женщины должны остерегаться риска эндометриальной гиперплазии и эндометриального рака. Необходимо рекомендовать упомянутым женщинам немедленно явиться к врачу в случае патологических вагинальных симптомов, вагинальных кровотечений или кровянистых вагинальных выделений. В случаях развития эндометриальной гиперплазии следует переоценить вопрос о продолжении приема тамоксифена. Если необходимо продолжить прием тамоксифена и со стороны больной адекватно воспринимается данный риск, то тогда, в случаях атипической эндометриальной гиперплазии, следует обсудить вопрос о гистерэктомии,
- женщинам с атипической эндометриальной гиперплазией рекомендуется гистерэктомия в период менопаузы или в случае, когда нет намерения забеременеть. Если необходимо сохранять способность к деторождению, рекомендовано применять прогестины, для того чтобы снизить риск развития рака тела матки,
- генетическое тестирование в случае наличия рака тела матки в анамнезе у родственников первой степени,
- ежегодное обследование женщин с синдромом Cowden, начиная с 30 лет,
- профилактическая гистерэктомия с билатеральной сальпингоофорэктомией обеспечивает надежное предупреждение развития рака тела матки и яичников у женщин с синдромом Lynch. Указанная тактика является стандартной рекомендацией при синдроме Lynch, особенно у женщин после завершения формирования семьи,
- включать больше фруктов и некрахмалистых овощей в диету. Есть достоверные данные о том, что регулярное употребление соевых продуктов существенно снижает риск развития рака тела матки



Изображение, иллюстрирующее риск развития эндометриальной гиперплазии (ЭГ) и рака тела матки у женщин, принимающих тамоксифен в зависимости от возраста. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Yuc J S. Peer J, 2016, 24 e2374 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

ГЛАВА

26

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки занимает 1-е место среди всех злокачественных опухолей гинекологических органов, 2-е место (после рака молочной железы) — среди всех злокачественных опухолей женских половых органов по всему миру. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 604 127 (в 2012 г. — около 527 000) новых случаев рака шейки матки (30 447 в ЕС), тем самым 6,5% (7,9% в 2012 г.) случаев всех злокачественных опухолей у женщин (3,1% у обоих полов) приходилось на долю рака шейки матки. Показатель заболеваемости составляет примерно 10-12 случаев на 100 000 женщин в год, а риск развития рака шейки матки составляет 1 случай на 116 женщин в течение их жизни.

Пик заболеваемости раком шейки матки наблюдается в возрасте 40-50 лет. Следует отметить, что рак шейки матки занимает 2-е место после рака молочной железы у женщин в возрасте до 35 лет.

Самая высокая заболеваемость данной карциномой наблюдается в Тропической Африке (в Африке к югу от Сахары), Латинской Америке и в странах бассейна Карибского моря, где показатель заболеваемости (СВПЗ) составляет 40-75 новых случаев на 100 000 женщин в год. Самая низкая заболеваемость регистрируется в Северной Америке, Океании и Восточной Азии.

Начиная с 1950 г. рак шейки матки демонстрировал спад в заболеваемости на 50%, особенно в развитых странах. Несмотря на это, в развитых странах по числу случаев смерти от злокачественных опухолей рак шейки матки продолжает занимать второе место после рака молочной железы у женщин. Каждые 2 минуты умирает одна женщина от рака шейки матки по всему миру. Следует отметить, что 80-90% всех случаев смерти от данного рака приходится на долю менее и наименее развитых стран мира.

Рак шейки матки является вторым новообразованием среди самых распространенных злокачественных опухолей у женщин в малоразвитых странах. Даже в некоторых малоразвитых странах он составляет 25% всех злокачественных опухолей у женщин, тем самым занимает 1-е место в структуре онкологических заболеваний у женщин. Рак шейки матки занимает 3-е место среди всех злокачественных опухолей по числу случаев смерти от онкологических заболеваний в упомянутых странах (1-е место в Восточной, Центральной и Южной Африке, в Меланезии). Примерно 90% случаев смерти от рака шейки матки регистрируется в менее и наименее развитых странах мира. Несмотря на то, что в 2012 г. население Индии составляло 1/6 часть глобального населения, 1/4 часть всех смертных случаев от рака шейки матки наблюдалась в упомянутой стране в том же году.

Разница в заболеваемости в разных странах зависит от распространения HPV-инфекции среди населения. Распространенность HPV-инфекции (по всем типам) составляет 21% в Африке, 16% в Латинской Америке и в странах бассейна Карибского моря, 9% в Азии и 5% в Северной Америке.

В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 341 831 (в 2012 г. – около 265,000) случаев смерти от рака шейки матки (13 437 – в ЕС), что составило 3.4% случаев смерти от всех злокачественных заболеваний (7.7% – от всех злокачественных заболеваний у женщин). В 2015 г. 90% из 270 000 случаев смерти от данной опухоли по всему миру приходилось на долю стран с низким и средним уровнем дохода.

Факторы риска для развития рака шейки матки

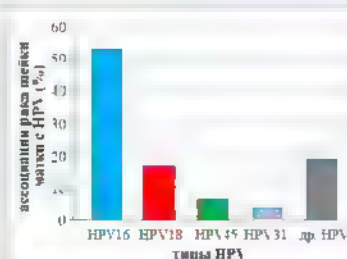
- заражение HPV
- начало половой жизни в более молодом возрасте
- первые роды в более молодом возрасте
- большое число родов
- аборт
- сексуальное мультиспартнерство
- применение оральных контрацептивных препаратов
- заражение HIV
- болезни, передающиеся половым путем
- курение
- подвергание воздействию тетрахлорэтилена
- подвергание воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде

Заражение HPV классифицируется МАИЗО как одна из причин рака шейки матки. HPV является самым мощным канцерогенным фактором для карциномы шейки матки. Существуют около 200 типов данного вируса. HPV очень распространенная инфекция, и примерно 12% женщин без патологии шейки матки в некоторых европейских странах инфицированы HPV с высокой канцерогенностью. Примерно 24 млн американцев заражены данной инфекцией. 99.7% случаев инфекции HPV передается половым путем, и она редко передается вертикально от матери при родах. Данными вирусами заражаются обычно молодые женщины, а женщины в возрасте старше 30 лет, по непонятным причинам, заражаются очень редко. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, USA), 90% сексуально активных мужчин и 80% женщин заражаются одним из типов HPV в каком-то периоде своей жизни, и примерно в половине случаев заражаются типами высокой канцерогенности (HPV16 и HPV18). Примерно в половине случаев заражения вирусы элиминируются самостоятельно в течение 6-12 месяцев, но типы высокого риска (HPV16, HPV18 и др.) персистируют долго. В 96-97% случаев рака шейки матки тест на HPV бывает положительным. По отношению к карциноме шейки матки особенно заслуживают интереса HPV16 и HPV18, которые ответственны в развитии более 70% случаев рака шейки матки. HPV16 играет роль (в 59% случаев рака шей-

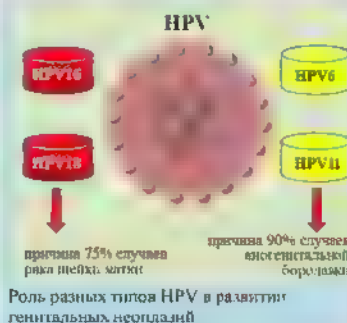
благодаря скрининговой программе, проведенной в некоторых западных странах, наблюдается тенденция к снижению заболеваемости раком шейки матки. К примеру в сравнении с 1970 г., в 2011 г. заболеваемость данной карциномой снизилась примерно на 40% (18.7 100 000 и 9.6 100 000 соответственно). Заболеваемость также снижается в некоторых других странах, характеризующихся высокой заболеваемостью (в Индии, в Колумбии, на Филиппинах) благодаря повышению осведомленности и улучшению социально-экономического положения населения. В отличие от общей благоприятной тенденции, заболеваемость данной карциномой повышается в некоторых странах Восточной Европы (в Эстонии, Литве и Болгарии).

Рак шейки матки чаще всего наблюдается в 2 основных вариантах:

- плоскоклеточная карцинома – 80%,
- аденокарцинома – 20%



Изображение, иллюстрирующее процентное соотношение случаев плоскоклеточного рака шейки матки, ассоциирующихся с различными типами HPV (др. – другие).



ки матки) в развитии плоскоклеточного рака, HPV18 (примерно в 16% случаев рака шейки матки) – также и в развитии аденокарциномы. По данным некоторых источников, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 и HPV59 также играют роль в развитии плоскоклеточного рака шейки матки. 10% случаев инфекции HPV прогрессируют в *sarcoma in situ*, которое при отсутствии соответствующего лечения трансформируется в инвазивный рак шейки матки. Как упомянуто выше, HPV очень распространенная инфекция, но заражение происходит тогда, когда локальные патологические процессы (эктропион, воспалительные процессы и т.д.) делают сквамозно-клеточный переход восприимчивым к данному вирусу.

HPV способствует развитию рака по следующему механизму: E6 и E7 онкопротейны, продуцируемые HPV, инактивируют протеины p53 и Rb1, которые являются супрессорами опухолевого роста, что способствует бесконтрольному делению соответствующих клеток.

По данным некоторых исследований, заболеваемость раком шейки матки ниже у еврейских и мусульманских женщин, что объясняется тем, что обрезание у партнера снижает риск заражения HPV. Так, риск рака шейки матки в 2 раза ниже у тех женщин, у которых сексуальный партнер «обрезанный».

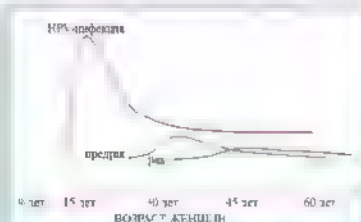
Начало половой жизни в более молодом возрасте является сильным фактором риска для рака шейки матки. Это объясняется заражением HPV в более раннем возрасте (см. ниже), так как женщины имеют риск заражения данным вирусом при первом половом сношении. По сравнению с возрастом 18 лет, заражение HPV в возрасте 30 лет почти не сопровождается развитием рака шейки матки до 40 лет и в 3 раза реже сопровождается развитием данного рака после 45 лет. Другими словами, женщины могут заразиться карциногенными типами HPV в любом возрасте, однако если заражение произошло в старшем возрасте, риск рака шейки матки повышается не так резко. Различие относительно начала половой жизни, исходящее из религиозных взглядов и обычаев, отражается и в заболеваемости раком шейки матки в различных обществах.

Первые роды в более молодом возрасте тоже ассоциируются с высоким риском развития рака шейки матки. В сравнении с женщинами, первые роды у которых были в ≥ 25 лет, у женщин с первыми родами в < 17 лет риск развития рака шейки матки выше примерно на 80%. Следует отметить, что данный фактор повышает риск развития только ПКР шейки матки, а не аденокарциномы.

Большое число родов ассоциируется с высоким риском развития рака шейки матки. У женщин с единственными родами риск рака шейки матки выше на 15% по отношению к женщинам без родов. У женщин с ≥ 7 родами по отношению к женщинам с 1-2 родами риск развития рака шейки

В зависимости от инфицированных клетками-мишеней типы HPV делятся на две группы – кожные типы и слизистые типы. Первая группа HPV обладает эпидермотропной особенностью, поэтому нацеливается на кожу рук и ног и заражает базальные эпителиальные клетки. Вторая группа HPV инфицирует слизистую оболочку полости рта, респираторного тракта, аногенитальных органов. В зависимости от ассоциации с раком шейки матки или предраковым и поражениями типы HPV делятся на две группы – типы высокого риска и типы низкого риска. К первой группе, наряду с типами 16 и 18, относятся также типы 31, 33, 34, 35, 39, 43, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 и 70.

Аденокарцинома шейки матки тоже ассоциируется с HPV-инфекцией, но корреляция выражена слабее и зависит от возраста. Так, HPV обнаруживается в клетках аденокарциномы шейки матки у около 90% женщин < 40 лет, у около 40% женщин – в возрасте ≥ 60 лет.



Распространенность HPV-инфекции, предрака и рака шейки матки в зависимости от возраста женщин. С разрешения UNAIDS. UNAIDS 2016 Reference (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

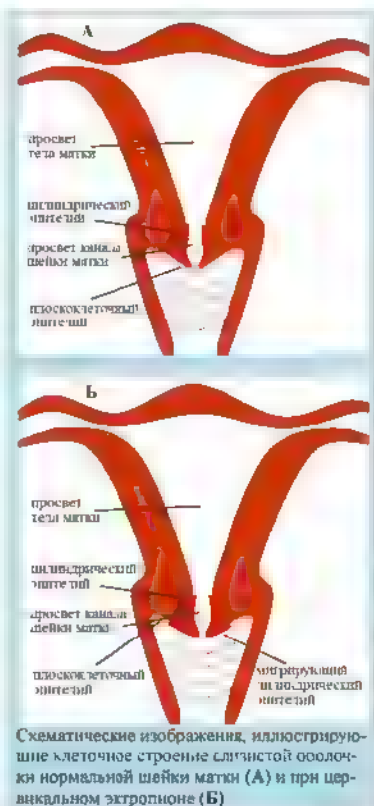
Роль обрезания у партнера в снижении риска рака шейки матки объясняется тем, что вероятность заражения HPV и его передачи у обрезанных мужчин может быть ниже по двум гипотезам. В первую очередь, кожный покров на головке мужского полового члена после обрезания подвергается изменению и может становиться резистентным к заражению HPV. Кроме того, считается, что крайняя плоть легко заражается HPV благодаря ее анатомическому и гистологическому строению.

матки выше примерно на 70-80%. Данная ассоциация касается плоскоклеточной карциномы, а не аденокарциномы. Это объясняется тем, что гормональный дисбаланс и первичальные травмы, связанные с родами, приводят к «вывороту» столбчатого эпителия (сквамозокolumnарного перехода) в просвет влагалища, иными словами, к развитию эктропиона шейки матки. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикса), в отличие от поверхности влагалищной части шейки матки (экзоцервикса), представлена цилиндрическим эпителием, клетки которого выделяют слизистый секрет. При эктропионе шейки матки эндоцервикс и сквамозокolumnарный переход (им свойственна щелочная среда – pH 6,6-7,6) имеют контакт с умеренно кислой средой содержащего влагалища (pH 3,8-4,5), эродируется, вследствие чего сквамозокolumnарный переход легко подвергается инфицированию HPV, так как именно данный переход восприимчив к папилломавирусу человека и рак шейки матки в большинстве случаев берет свое начало из слизистой сквамозокolumnарного перехода. Следует отметить, что без инфицирования HPV эктропион шейки матки не представляет собой опасность относительно развития рака шейки матки.

Аборты, особенно на поздних сроках гестации, могут повышать риск развития рака шейки матки. Травмы и гормональный дисбаланс, происходящие при искусственном прерывании беременности, могут привести к развитию эктропиона шейки матки, что по вышеуказанному механизму может повышать риск развития упомянутой карциномы.

Сексуальное мультипартнерство у женщин является одним из факторов, ассоциирующихся с высоким риском развития рака шейки матки. У женщин с 6 и более партнерами риск развития рака шейки матки примерно в 3 раза выше по отношению к тем, у которых один партнер. Это объясняется тем, что у лиц с множественными партнерами риск заражения HPV гораздо выше по отношению к людям с одним партнером. Разница в заболеваемости рака шейки матки в разных обществах объясняется отношением женщин и их партнеров к мультипартнерству.

Применение оральных контрацептивных препаратов на 5 и более лет, начиная с возраста 20-30 лет, повышает риск развития рака шейки матки в 2 раза к возрасту 50 лет (данный фактор классифицируется МАИЗО как одна из причин рака шейки матки). Роль данных препаратов в развитии рака шейки матки объясняется тем, что, во-первых, женщины, принимающие оральные контрацептивные препараты, сексуально более активны, в то время как беременность ограничивает длительность половой жизни женщин. Во-вторых, применение указанных препаратов устраняет необходимость использования механических барьеров от вирусов – презервативов при половых сношениях, что приводит к заражению HPV, который является самым мощным фактором риска для развития рака шейки матки. В развитых



Схематические изображения, иллюстрирующие клеточное строение слизистой оболочки нормальной шейки матки (А) и при цервикальном эктропионе (Б)

Цервикальный эктропион иногда также называется «эрозией шейки матки», которая неправильно отражает суть патологического состояния. Так, шейка матки при данном состоянии не эродируется, а имеет похожий вид. Потому что вывернутая слизистая эндоцервикса имеет красноватый цвет, который имитирует воспаленный, эродированный участок. Цервикальный эктропион развивается в основном на фоне гормонального дисбаланса в репродуктивном возрасте, в том числе у женщин, которые принимают оральные контрацептивные препараты или эстроген содержащие пластыри. Молодые девочки в возрасте полового созревания (в губервативном периоде) имеют высокий риск развития цервикального эктропиона. Данное состояние редко развивается у женщин в постменопаузальном периоде. Очень редко женщины приобретают данное состояние врожденно.

странах, примерно 10% случаев рака шейки матки связано с употреблением оральных контрацептивных препаратов. Следует отметить, что спустя 10 лет после отмены оральных контрацептивных препаратов риск рака шейки матки снижается до исходного уровня.

По данным, *заражение HIV* повышает риск развития рака шейки матки в 6 раз. Данный риск снижается с высокоактивной антиретровирусной терапией, что объясняется улучшением иммунной функции против HPV.

Болезни, передающиеся половым путем – гонорея, хламидия, сифилис и генитальный герпес, способны повышать риск развития рака шейки матки. Гонорея повышает указанный риск в 4-5 раз, инфекция *Chlamydia trachomatis* в 2-3 раза. Мнения о роли сифилиса и генитального герпеса в развитии рака шейки матки противоречивы.

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака шейки матки. Есть достоверные данные о том, что курение повышает риск развития плоскоклеточного рака шейки матки примерно в 1.5-2 раза в отличие от аденокарциномы, в развитии которой курение не играет роль. Следует отметить, что не курение в прошлом, а курение в настоящее время повышает риск развития рака шейки матки. Это объясняется тем, что курение способствует превращению в раковые клетки только HPV-инфицированных клеток шейки матки. По данным, в развитых странах 21% рака шейки матки связан с курением.

Подвержение воздействию тетрахлорэтилена классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин для развития рака шейки матки. Предполагается, что примерно 0.7% случаев рака шейки матки связано с подвержением воздействию тетрахлорэтилена. Тетрахлорэтилен – это бесцветная жидкость, которая применяется при химической чистке. Поэтому ее называют еще и «жидкостью химической чистки».

Подвержение воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде классифицируется МАИЗО как одна из причин рака шейки матки. *Диэтилstilбестрол* – это синтетический нестероидный аналог эстрогена, который впервые был синтезирован в 1938 г. и широко применен с 1940 по 1971 г. для предупреждения невынашивания беременности. За указанный период времени только в США 3 млн женщин выписывали данный препарат. После того, как стало известно, что у дочерей женщин, получивших диэтилstilбестрол во время беременности, наблюдается очень редкая опухоль – светлоклеточный рак влагалища и шейки матки, препарат был запрещен к применению. *Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, USA)* Женщины, подвергшиеся *in utero* воздействию диэтилstilбестрола, называются «дочерями диэтилstilбестрола», и у них риск развития светлоклеточного рака влагалища и шейки



Схематическое изображение факторов риска, связанных с половой жизнью, для развития рака шейки матки

Светлоклеточная карцинома представляет собой редкий вариант рака шейки матки и составляет 4-9% случаев аденокарциномы данной локализации. Подвержение воздействию диэтилstilбестрола и нестероидного эстрогена во внутриутробном периоде до 18 недель является единственным известным этиологическим фактором. Данный вариант карциномы демонстрирует бимодальный пик возрастного распределения – первый пик в возрасте 17-37 (в среднем 26) лет, второй – в возрасте 44-88 (в среднем 71) лет. Первую группу составляют женщины, подвергшиеся воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде, у которых обнаруживается 40% случаев светлоклеточного рака. Данный аргумент подтверждает роль других неизвестных факторов в развитии светлоклеточного рака. Подвержение воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде повышает риск развития данной карциномы в 40 раз и наблюдается у 0.1-0.2% соответствующих женщин.

матки повышается примерно в 40 раз. К апрелю 2015 г. по всему миру было зарегистрировано 775 случаев светлоклеточного рака влагалища и шейки матки, 2/3 которых были женщины, подвергшиеся *in utero* воздействию диэтилстилбестрола. В настоящее время люди могут подвергаться воздействию диэтилстилбестрола в основном от молочных продуктов рогатого скота, в корм которых входит диэтилстилбестрол как пищевая добавка.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака шейки матки

цервикальная интраэпителиальная неоплазия

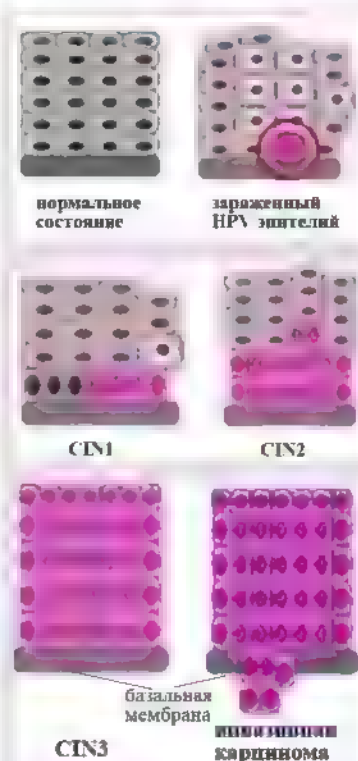
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (раньше называлось *цервикальная интраэпителиальная неоплазия* - *cervical intraepithelial neoplasia, CIN*) - это основная патология шейки матки, развивающаяся после заражения HPV. Расстройства в glandулярном эпителии обычно не происходят при заражении данной инфекцией. Спонтанная регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (*squamous intraepithelial lesion* - *SIL*) низкой градации (*CIN1*) происходит в 60% случаев, в 15% случаев она прогрессирует в плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения высокой градации (*CIN3*) при участии кофакторов, упомянутых выше, в течение 3-4 лет. Спонтанная регрессия *CIN3* происходит редко и перерождает в инвазивный рак в течение примерно 7 лет. Другими словами, *CIN3* в 30-70% случаев прогрессирует в инвазивную карциному шейки матки. Средний возраст больных *CIN* на 15 лет моложе по отношению к женщинам с инвазивным раком шейки матки, что подтверждает медленную прогрессию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. В конечном счете, в течение 25-30 лет примерно в 1-3% случаев инфекции HPV с высокой канцерогенностью (HPV16 и HPV18) развивается инвазивный рак шейки матки.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака шейки матки

Несмотря на то, что рак шейки матки в семейном анамнезе (у матери, сестры или дочери) повышает риск развития данной карциномы на 75-80%, данная связь, скорее всего, объясняется экзогенными факторами (в основном инфекцией HPV), нежели неизвестными генетическими мутациями. В отличие от карциномы других гинекологических органов, наследственно-генетические мутации не играют значительной роли в развитии рака шейки матки.

- синдром Peutz-Jeghers
- синдром Lynch
- анемия Fanconi

На 4-18 неделях внутриутробного периода при нормальном течении развития плода мюллеровы протоки протягиваются каудально и сливаются в одну солидную структуру - утеровагинальный зачаток. Плоскоклеточный эпителий из урогенитального синуса захватывает утеровагинальный зачаток снизу и полностью замещает мюллеровы протоки до уровня наружного отверстия шейки матки. Применение диэтилстилбестрола стимулирует более продолжительное существование мюллеровых протоков и ингибирует их замещение плоскоклеточным эпителием влагалища.



Схематические изображения, иллюстрирующие градацию цервикальной интраэпителиальной неоплазии и ее прогрессирование в инвазивный рак. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Bushanam K et al, J Med Sci Res. 2014, 2 (2): 99-108 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

Синдром *Peutz-Jeghers* развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3). Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и 25-45% лиц с синдромом *Peutz-Jeghers* не имеется семейного анамнеза. Ген *STK11* (serine/threonine kinase 11) также называется геном *LKB1* (liver kinase B1). Данный ген обеспечивает инструкцией при синтезе специального фермента – серин/треонин киназы, который является супрессором опухолевого роста (см. глава 16).

Синдром *Peutz-Jeghers* характеризуется гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта (особенно проксимального отдела тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи и слизистой оболочке и очень высоким риском развития злокачественных опухолей определенных типов. Злокачественные опухоли могут развиваться как в желудочно-кишечных, так и в экстраинтестинальных органах (см. главы 15, 16, 17, 23). В целом, у лиц с синдромом *Peutz-Jeghers* риск развития злокачественных опухолей повышается примерно в 15 раз, но еще выше у женщин (в 20 раз) благодаря тому, что при данном синдроме особенно часто наблюдается рак молочной железы и гинекологических органов. В общем, риск развития злокачественных опухолей у лиц с синдромом *Peutz-Jeghers* достигает 90% в течение их жизни. При синдроме *Peutz-Jeghers*, наряду с другими желудочно-кишечными и экстрагастроинтестинальными злокачественными опухолями, повышается и риск развития рака шейки матки. У 15-30% больных синдромом *Peutz-Jeghers* развивается рак шейки матки в течение их жизни. Рак шейки матки при синдроме *Peutz-Jeghers* наблюдается в варианте *аденокарциномы с минимальными отклонениями* (*minimal deviation adenocarcinoma MDA*), которая имеет вид муцинозной аденокарциномы.

Синдром *Lynch II* развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR* (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1), характеризуется высоким риском развития злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см. главы 17, 25). Кроме характерных карцином колоректальной карциномы, рака тела матки и рака яичника, в спектре опухолей, ассоциированных с синдромом *Lynch II*, могут находиться и другие опухоли. Несмотря на определенные доказательства того, что носители мутации в генах *MMR* имеют высокий риск развития рака шейки матки, по сей день остается неясным, входит ли рак шейки матки в онкологический спектр синдрома *Lynch II*.

Анемия Fanconi – это редкое наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия *Fanconi*, связанное с геном *RAD51C* аутосомно-доминантное расстройство), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANCA* (см. глава 5) и характери-

Аденокарцинома с минимальными отклонениями шейки матки наблюдается у 15-30% больных синдромом *Peutz-Jeghers* и, с другой стороны, 10% упомянутой аденокарциномы сочетается с данным синдромом. Аденокарцинома с минимальными отклонениями шейки матки – необычная форма высокодифференцированной аденокарциномы эндоцервикса и трудно различима (или не различима) от нормальных цервикальных желез. Аденокарцинома с минимальными отклонениями шейки матки – хорошо известный рак. Случаи данной карциномы, ассоциирующейся с синдромом *Peutz-Jeghers*, наблюдаются в более молодом возрасте (средний возраст 33 года, и 55 лет в случаях без ассоциации с данным синдромом). Данные о прогнозе аденокарциномы с минимальными отклонениями шейки матки противоречивы. Есть мнение о том, что данный вариант аденокарциномы, ассоциирующейся с синдромом *Peutz-Jeghers*, сопровождается менее благоприятным прогнозом.

Аденокарцинома шейки матки желудочного типа – это недавно описанный гистологический вариант, который был включен в классификацию опухолей ВОЗ 2014 года. Муцинозный тип аденокарциномы с минимальными отклонениями в настоящее время считается высокодифференцированной формой аденокарциномы шейки матки желудочного типа. Данный вариант рака шейки матки не ассоциируется с HPV-инфекцией, и соматическая мутация в гене *STK11* обнаруживается в половине спорадических случаев.



Светлоклеточная карцинома шейки матки у 42-летней больной. У больной синхронно был обнаружен также рак поперечно-ободочной кишки. Обе карциномы были положительными по отношению к белкам MLH1, PMS2, отрицательными – к MSH2 и MSH6, что соответствует наследственным мутациям в генах *MSH2* и *MSH6*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Nakamura K. et al. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 979-985.

зуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазии, гиперпигментации кожи в виде «пятна от кофе с молоком», задержки роста, микрофтальмии, мальформации почек), прогрессирующей апластической анемией и высоким риском развития лейкоми и плоскоклеточных карцином различной локализации

Среди карцином гинекологических органов рак вульвы и карцинома шейки матки значительно чаще наблюдаются у больных анемией Fanconi (риск выше в 4000 раз и в 200 раз, соответственно)

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака шейки матки

- молодой возраст
- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- рак шейки матки в семейном анамнезе
- пересадка солидного органа в анамнезе
- слабое состояние иммунной системы
- низкое социально-экономическое положение

Рак шейки матки сильно связан с возрастом. Развитие данной карциномы в старшем возрасте нечастое явление.

Определенные карциномы в персональном анамнезе ассоциируются с повышением риска развития рака шейки матки. Риск рака шейки матки повышен у женщин с другими карциномами, ассоциированными с HPV. Риск также выше у женщин с раком влагалища, почки, органов мочевого тракта и кожи в анамнезе.

Плоскоклеточный рак шейки матки в семейном анамнезе (у матери, сестры, дочери) ассоциируется с высоким риском развития данной карциномы на 75-80%. Данный риск может быть ассоциирован с HPV-инфекцией или с возможными наследственно-генетическими факторами.

Пересадка солидного органа в анамнезе ассоциируется с высоким риском развития определенных опухолей (EBV-ассоциированных лимфом, рака кожи, саркомы Кароци и т.д.), включая рак шейки матки (см. ниже).

Слабое состояние иммунной системы, независимо от его причин (врожденный иммунодефицит, HIV-инфекция, трансплантация органов, болезнь Hodgkin), ассоциируется с высоким риском развития рака шейки матки. У женщин, принимающих лекарства против аутоиммунных расстройств (при красной волчанке, ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите и др.), риск развития рака шейки матки выше. Вероятно, это связано с тем, что иммунодепрессанты при аутоиммунных состояниях ингибируют элиминацию HPV. У HIV-положительных женщин рак шейки матки наблюдается примерно на 15 лет раньше по отношению к HIV-отрицательным женщинам.

Особенно высокий риск развития плоскоклеточных карцином, ассоциированных с HPV-инфекцией, при анемии Fanconi объясняется тем, что E6 и E7 онкопротенны HPV у общего населения не только ингибируют p53 и pRB1, но также нарушают FANC/BRC-A-сигнальный путь, тем самым препятствуют репарации повреждения ДНК, что приводит к альтерации checkpoint-функции клеточного цикла, функции теломера, клеточной пролиферации и, в конечном счете, к развитию плоскоклеточной карциномы. Таким образом, нарушение FANC/BRC-A-сигнального пути при анемии Fanconi тем же механизмом способствует развитию плоскоклеточных карцином, как это происходит при HPV-инфекции.

По данным исследований, заболеваемость раком шейки матки у женщин с пересадкой почки в семейном анамнезе составляет около 60 случаев на 100 000 женщин в год, это в среднем в 3-5 раза (1,6-5,7) превышает данный показатель у общего населения. Примерно в 80% данных случаев в клетках карциномы шейки матки обнаруживается ДНК HPV высокого риска. Средняя продолжительность времени от пересадки почки до обнаружения рака шейки матки составляет примерно 6-7 лет. Рак шейки матки, развившийся у женщин с пересадкой почки в анамнезе, не характеризуется агрессивным клиническим течением.

Риск развития рака шейки матки выше у женщин с низким социально-экономическим положением. Возможно, это связано с препятствиями в прохождении регулярных профилактических осмотров у специалиста. Так, за год 1% случаев цервикальной внутриэпителиальной неоплазии, которая может излечиться на этом этапе у специалиста, прогрессирует в рак шейки матки

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака шейки матки

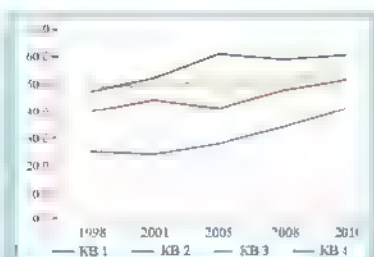
получение вакцинации против HPV

По данным, вакцинация против HPV существенно снижает риск развития рака шейки матки (см. ниже)

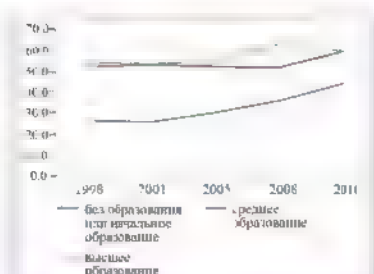
Пути снижения риска развития рака шейки матки

Почти все случаи (99,8% в развитых странах) рака шейки матки связаны с факторами окружающей среды и образом жизни. Другими словами, почти все случаи рака шейки матки предотвратимы. Нижеследующими мерами возможно снизить риск развития рака шейки матки

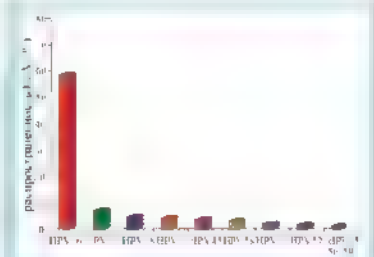
- проходить регулярные гинекологические обследования. Как указано выше, цервикальная внутриэпителиальная неоплазия в 30-70% случаев прогрессирует в инвазивный рак шейки матки. Таким образом, обнаружение цервикальной внутриэпителиальной неоплазии вовремя путем скрининга и ее лечение является самым эффективным мероприятием для снижения риска рака шейки матки. С этой целью традиционно применяют Рараписолау (Pap) тест. Несмотря на то, что чувствительность указанного теста невысока (50-55%), он имеет очень высокую специфичность (примерно 97,0%). Согласно соответствующим рекомендациям, Pap-тест применяется у женщин в возрасте 21-65 лет. Таким образом, женщинам следует проходить Pap-тест каждый год, начиная с 21 года или после начала сексуальной активности. Женщины с низким риском, у которых тест никогда не был положительным или подряд три теста были отрицательными, могут проходить тест реже через каждые 2-3 года. У женщин в возрасте ≥ 70 лет тестирование можно прекратить, если три последних теста были отрицательными. Тесты можно прекратить и женщинам постменопаузального возраста, у которых в последние 10 лет они были отрицательными. Тесты прекращаются также у женщин после гистерэктомии.
- рекомендуется провести тест на наличие HPV-инфекции для обнаружения внутриэпителиальной неоплазии и инвазивной карциномы. Как упомянуто выше, в 96-97% случаев рака шейки матки тест на HPV бывает положительным. Таким образом, тест на нали-



Процент скрининга по раку шейки матки у корейских женщин в 1998-2010 гг. в зависимости от дохода семьи. Доступно по лицензии CC BY 2.0: Lee M. et al. BMC Public Health, 2013, 13: 553-560 (перевод с английского языка на русский выполнен автором). KB – квартал.



Процент скрининга по раку шейки матки у корейских женщин в 1998-2010 гг. в зависимости от уровня образования. Lee M. et al. Доступно по лицензии CC BY 2.0 BMC Public Health, 2013, 13: 553-560 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).



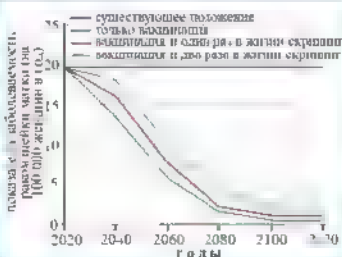
Распределение генотипов HPV у женщин с CIN 3. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Giannelis L. et al., J Oncology, 2019, Article ID 7137891 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

чие HPV-инфекции является информативным диагностическим средством для обнаружения рака шейки матки в стадии *sarcoma in situ*. Чувствительность данного теста – до 95%, специфичность – до 94%.

- рекомендуется провести вакцинацию против HPV-инфекции. Учитывая тот факт, что большинство случаев рака шейки матки развивается благодаря HPV-инфекции, была разработана вакцинация против данной инфекции, которая проводится успешно в последние десятилетия. Для этой цели применяются бивалентная (против HPV16 и HPV18 – Cervarix) и квадριвалентная (против HPV6, HPV11, HPV16 и HPV18 – Gardasil) вакцины. Вакцинация проводится с 9 по 26 лет и переносится гладко. Следует отметить, что вакцинация не устраняет необходимость проведения цервикального цитологического скрининга. Пар-теста, по меньшей мере на значительный срок. Бивалентная вакцина способна снижать случаи цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN 2/3), *in situ* карциномы, ассоциированные с HPV16 и HPV18 на 98 0%. Квадριвалентная вакцина способна снижать случаи упомянутых патологий на 100% и случаи генитальных бородавок на 99 0%. Следует отметить, что HPV вакцины чрезвычайно эффективны в течение 7 лет и защита на более продолжительный срок пока что не уточнена.
- HPV-вакцинацию в основном рекомендуется проводить девушкам в возрасте 11-12 лет, можно и с 9 лет. Чтобы наверстать пропущенную вакцинацию, девушки могут получить ее в возрасте 13-26 лет,
- мальчикам рекомендуется провести HPV-вакцинацию в возрасте 11-12 лет. Мужчинам, которым не была проведена HPV-вакцинация раньше, можно ее провести в возрасте 13-21 года. Мужчинам HPV-вакцинацию можно провести даже в возрасте 22-26 лет,
- предпочитать использование барьерных контрацептивов при случайных половых сношениях. Барьерные контрацептивы, в отличие от оральных контрацептивных препаратов, могут снизить риск развития рака шейки матки путем предотвращения заражения HPV (на 70%) и HIV,
- бросить курение курящим женщинам и не начинать некурящим.
- рекомендуется диета, богатая витамином А, каротинами и каротиноидами. У женщин, принимающих высокое количество витамина А, каротинов и каротиноидов, риск развития рака шейки матки примерно на 50% ниже. Некоторые каротиноиды являются предшественниками витамина А, но имеют и самостоятельную антиоксидантную активность.



Изображение, иллюстрирующее профилактические меры, необходимые для предотвращения рака шейки матки, в зависимости от возраста.



Динамика заболеваемости раком шейки матки в условиях вакцинации против HPV и скрининга в странах с низким доходом и доходом ниже среднего. Согласно данным Brissou M. et al (2020)

ГЛАВА

27

ФАКТОРЫ И
ЗАБОЛЕВАНИЯ,
СПОСОБСТВУЮЩИЕ
РАЗВИТИЮ РАКА
ВЛАГАЛИЩА

Рак влагалища составляет 0,01% всех случаев злокачественных опухолей по всему миру (35-е место), 2-3% – всех злокачественных новообразований гинекологических органов (5-е место). В 2020 г. было зарегистрировано 17 908 новых случаев рака влагалища по всему миру (1 838 – в ЕС). Каждая 1 350 женщина имеет риск развития рака влагалища в течение своей жизни.

Примерно 50% случаев рака влагалища обнаруживается у женщин в возрасте старше 70 лет (средний возраст – 69 лет). Самая высокая заболеваемость данным раком наблюдается в возрасте старше 90 лет. Всего 15% случаев плоскоклеточного рака влагалища наблюдается в возрасте до 40 лет.

Заболеваемость раком влагалища остается стабильной в последние 3 десятилетия в развитых странах. Наивысший показатель заболеваемости раком влагалища наблюдается у афроамериканских женщин, вслед за которыми следуют латиноамериканки США. В США самая низкая заболеваемость регистрируется у азиатско-тихоокеанских женщин (см. ниже).

Рак влагалища составляет причину менее чем 0,1% всех случаев смерти от злокачественных новообразований. В 2020 г. было зарегистрировано около 7 995 случаев смерти от рака влагалища по всему миру (781 – в ЕС). Показатель смертности от данного рака остается стабильным в последние 3 десятилетия в развитых странах.

Факторы риска для развития рака влагалища

- первое половое сношение в возрасте моложе 17 лет
- более 5 сексуальных партнеров в течение жизни
- курение

В 2015 г. в США было зарегистрировано 4070 новых случаев рака влагалища, что составило 3,1% случаев гинекологических и 0,35% случаев всех злокачественных опухолей. В упомянутом году в США произошло 910 случаев смерти от данного рака, что составило 3% случаев смерти от гинекологических и 0,31% – от всех злокачественных новообразований. Рак влагалища в Великобритании наблюдается в 20 раз реже по сравнению с карциномой шейки матки.

Рак влагалища в основном наблюдается в 2 основных гистовариантах:

- плоскоклеточная карцинома – 80-85%,
- аденокарцинома – 15-20%.

Редко наблюдается также светлоклеточная карцинома влагалища.

ПГР влагалища в большинстве случаев представляет собой плоскоклеточную неороговевающую карциному.

Рак влагалища в большинстве случаев развивается в проксимальной трети задней стенки данного органа. Когда шейка матки вовлекается в процесс, это чаще воспринимается как рак шейки матки, нежели карцинома влагалища.

- заражение HPV
- подвергание воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде
- иррадиация в области таза

Начало половой жизни в более молодом возрасте является фактором риска для развития рака влагалища. Это объясняется заражением HPV в более раннем возрасте (см. ниже), так как женщины имеют риск заражения данным вирусом при первом половом сношении. Есть мнение, что данный фактор способен повышать риск развития рака влагалища, в частности, в менее развитых странах, где распространенность инфекции HPV выше

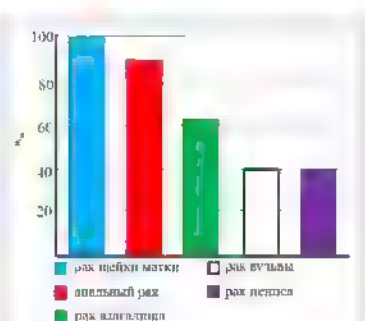
Сексуальное мультипартнерство у женщин является одним из факторов, повышающих риск развития рака влагалища. У женщин с 5 и более партнерами риск развития данного рака примерно в 2 раза выше по отношению к тем, у которых один партнер. Это объясняется тем, что у лиц с множеством партнеров риск заражения HPV гораздо выше по сравнению с женщинами с одним партнером

Курение повышает риск развития рака влагалища в 2 раза

МАИЗО классифицирует заражение HPV16 как основную причину рака влагалища. Примерно 65% случаев рака влагалища ассоциируется с HPV16 и 75-90% – с HPV (со всеми типами). Рак влагалища не ассоциируется с HPV18. У 60% женщин с раком влагалища обнаруживается HPV16. Упомянутый вирус передается половым путем, заражение происходит при прямом контакте «кожа к коже». В течение жизни большинство мужчин и женщин заражаются HPV, в большинстве случаев он элиминируется в течение нескольких месяцев, но под влиянием отягощающих факторов может персистировать долго (см. глава 26). Как указано выше, примерно 90% случаев рака влагалища связывается с HPV

Подвергание воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде классифицируется МАИЗО как одна из причин аденокарциномы влагалища. Женщины, подвергшиеся *in utero* воздействию диэтилstilбестрола, называются «дочерями диэтилstilбестрола», и у них риск развития светлоклеточной аденокарциномы влагалища повышается примерно в 40 раз (см. глава 26). Другими словами, у 0,1-0,2% таких женщин развивается светлоклеточный рак влагалища или шейки матки. При этом риск развития рака влагалища гораздо выше, чем риск рака шейки матки. Средний возраст соответствующих больных составляет 19 лет

По данным, радиотерапия в области таза повышает риск развития рака влагалища. Примерно 10% больных раком влагалища в анамнезе имеют облучение в области таза.



Часть случаев плоскоклеточной карциномы органов аногенитальной области, ассоциированная с HPV, по данным исследований

По данным, применение пессария от опущения органов малого таза может повышать риск развития рака влагалища и рака шейки матки. От момента вставления пессария до развития рака проходит в среднем 18 лет

В норме слизистая влагалища выстлана плоскоклеточным эпителием. У 40-45% женщин после начала менструации может развиваться аденоз влагалища – замещение плоскоклеточного эпителия glandулярным в некоторых участках его слизистой. Но у всех «дочерей диэтилstilбестрола» развивается аденоз влагалища. В отличие от других женщин аденозом влагалища, «дочери диэтилstilбестрола» с данной метаплазией имеют высокий риск развития светлоклеточной карциномы. 65-70% больных светлоклеточным раком влагалища имеют в анамнезе подвергание воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде. Светлоклеточный рак влагалища в 97% случаев ассоциируется с аденозом влагалища

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака влагалища

- вагинальная интраэпителиальная неоплазия
- бородавка влагалища

Вагинальная интраэпителиальная неоплазия (*vaginal intraepithelial neoplasia VAIN*) представляет собой предрак влагалища и встречается редко. Показатель заболеваемости данной патологией составляет 1-2 случая на 100.000 женщин в год. Возраст больных VAIN в основном составляет 35-55 лет (в среднем 53 года при VAIN3). Упомянутый предрак в 90-95% случаев ассоциируется с HPV-инфекцией. Вагинальная интраэпителиальная неоплазия не проявляет клинических признаков, поэтому обнаруживаются при Пап-тесте. Примерно в 30% случаев вагинальной интраэпителиальной неоплазии на участках поражения может обнаружиться очаг карциномы *in situ*.

Риск развития интраэпителиальной неоплазии влагалища высок у женщин с бородавкой влагалища. Следует отметить, что генитальные бородавки ассоциируются с HPV6 и HPV11 и риск развития генитальных бородавок у каждой женщины составляет приблизительно 10% в течение их жизни.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака влагалища

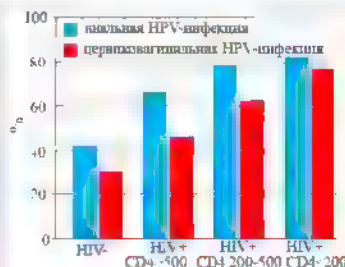
Не известны

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака влагалища

- пожилой и старческий возраст
- заражение HIV в анамнезе
- определенные злокачественные новообразования в анамнезе
- гистерэктомия в анамнезе
- пересадка органа в анамнезе
- аутоиммунное состояние в анамнезе
- этническая принадлежность
- низкое социально-экономическое положение

Риск развития рака повышается с возрастом. Как указано выше, примерно, 50% случаев рака влагалища обнаруживается у женщин в возрасте старше 70 лет. Самый высокий показатель заболеваемости данным раком наблюдается в возрасте старше 90 лет. Плоскоклеточный рак влагалища редко обнаруживается в возрасте до 40 лет.

Вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VAIN) примерно в 25 раз реже наблюдается в сравнении с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). Выделяются 3 градации VAIN, как при CIN. Вагинальная интраэпителиальная неоплазия 3-ей градации (VAIN3) чаще всего обнаруживается в проксимальной трети влагалища. В отличие от CIN, половина случаев VAIN3 демонстрирует мультифокальный или диффузный образ поражения. 10-20% больных VAIN3 имеют также цервикальную интраэпителиальную неоплазию. Кольпоскопические признаки VAIN 3 одинаковы с теми при CIN3. VAIN может иногда проявиться как лейкоплакия влагалища. VAIN в 5% случаев прогрессирует в инвазивный рак влагалища.



Ассоциация между HIV-инфекцией и цервиковагинальной и анальной HPV-инфекцией (сравнительно). Согласно данным Palefski J et al (2001) и Palefski J et al (1999)

Заражение *HIV* классифицируется МАИЗО как возможная причина рака влагалища. Это, скорее всего, связано с тем, что у *HIV*-инфицированных лиц часто происходит заражение *HPV* и персистирование данного вируса, который ассоциируется с раком влагалища. Риск развития рака влагалища в 9 раз выше у *HIV*-инфицированных женщин. Риск наиболее высок у женщин, зараженных *HIV* в возрасте до 30 лет.

Риск развития рака влагалища значительно выше у женщин, имеющих рак шейки матки, аногенитальную карциному или плоскоклеточный рак кожи в анамнезе, которые сильно ассоциируются с *HPV*.

Примерно 60% женщин с раком влагалища имеют гистерэктомию в анамнезе. Это, скорее всего, связано не с состоянием после гистерэктомии, а с патологиями, по поводу чего была проведена гистерэктомия. В большинстве случаев причиной гистерэктомии в молодом возрасте служит карцинома шейки матки, которая делит с раком влагалища общий фактор риска — заражение *HPV*. Не исключается, что женщины после гистерэктомии регулярно не проходят гинекологическое обследование, благодаря чему упускают шанс излечиться на стадии предраковых состояний.

Риск развития рака влагалища в 11 раз выше у лиц, перенесших пересадку органов. Это, скорее всего, связано с тем, что у реципиентов риск заражения *HPV* и персистирование данного вируса выше благодаря применению иммунодепрессантов.

Риск рака влагалища примерно в 3 раза выше у женщин с красной волчанкой.

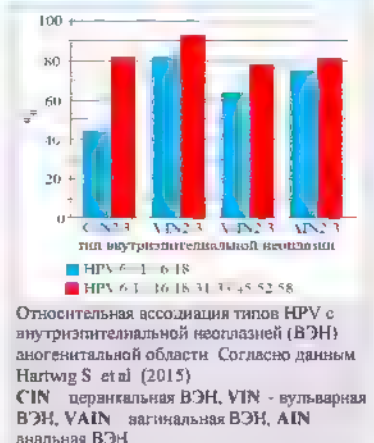
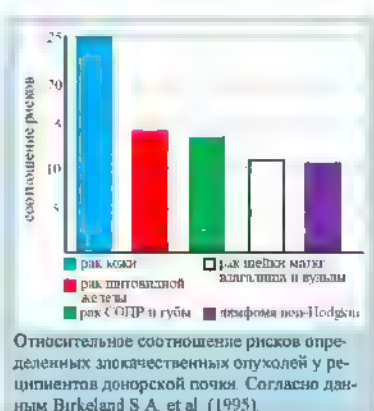
В США наивысший риск заболевания раком влагалища наблюдается у афроамериканских женщин (примерно, на 70% выше по отношению к светлокожим женщинам), вслед за которыми следуют латиноамериканки (примерно на 40% больше по отношению к светлокожим женщинам). В США самый низкий показатель заболеваемости регистрируется у азиатско-тихоокеанских женщин (на 34% ниже по сравнению со светлокожими женщинами).

Заболеваемость карциномой влагалища значительно выше в бедных регионах мира.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака влагалища

- получение вакцинации против *HPV*

Вакцинация против *HPV* существенно снижает риск развития рака влагалища (см. ниже). Развитие рака влагалища в большинстве случаев связано с заражением *HPV*.

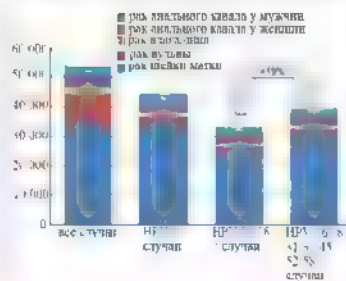


Пути снижения риска развития рака влагалища

Примерно 65-75% случаев рака влагалища связано с образом жизни. Другими словами, примерно две трети случаев данного рака предотвратимы.

Нижеследующими мерами можно значительно снизить риск рака влагалища:

- отложить первое половое сношение до возраста >20 лет,
- избегать сексуального мультипартнерства,
- избегать сексуального партнерства с мужчиной, который имеет яловое сношение со многими женщинами.
- по возможности использовать презервативы при случайных половых сношениях, так как барьерные контрацептивы способны снижать риск заражения HPV на 70%,
- риск вагинальной интраэпителиальной неоплазии снижается на 95-100% после вакцинации от HPV-инфекции. Соответственно, после упомянутой вакцинации снижается и риск развития рака влагалища. В этом плане вакцинация квадριвалентной вакциной Gardasil предпочтительнее, чем бивалентной (Cervirax), так как первая вакцина обеспечивает защиту также от HPV6 и HPV11, которые являются причиной 95% случаев генитальной бородавки - предракового заболевания рака влагалища (Gardasil 9 обеспечивает защиту также от HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 и HPV58),
- не начинать курение и бросить курение курящим женщинам,
- проходить регулярные соответствующие гинекологические обследования на предмет обнаружения вагинальной интраэпителиальной неоплазии и в случае ее обнаружения получить адекватное лечение (локальное хирургическое удаление, абляция разным способом, топическое лечение с помощью 5-FU)



Приблизительное число новых случаев (в год) рака органов аногенитальной области, ассоциированного с HPV-инфекцией, на что нацелена квадριвалентная и девятивалентная вакцина в Европе. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Hartwig S et al. *Papillomavirus Res*, 2015, 1: 90-100 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

ГЛАВА 28

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ВУЛЬВЫ

Рак вульвы (вульва включает в себя такие анатомические структуры, как большие и малые половые губы, преддверие влагалища, гимен, клитор и наружное отверстие мочеиспускательного канала) – карцинома женских наружных половых органов – занимает 4-е место среди гинекологических злокачественных опухолей. Данная карцинома составляет 5% всех злокачественных опухолей женских половых органов (примерно в 5-6 раз реже, чем инвазивный рак шейки матки), 0,23% всех злокачественных опухолей у женщин. В 2020 г. было зарегистрировано 45 240 новых случаев рака вульвы по всему миру (12 008 – в ЕС). Показатель заболеваемости данным раком составляет 2-3 новых случая на 100 000 женщин в год.

Самый высокий показатель заболеваемости наблюдается у женщин старше 90 лет. Примерно 50% случаев рака вульвы наблюдается в возрасте старше 70 лет, 75-80% – в возрасте старше 50 лет, всего 10-15% – в возрасте моложе 40 лет. По сравнению 1990 гг. показатель заболеваемости раком вульвы повысился на 20% (в последнем десятилетии на 11%) в западных странах.

Наивысший показатель заболеваемости раком вульвы наблюдается у светлокотых женщин, за которыми следуют латиноамериканки и афроамериканки США. В США самая низкая заболеваемость регистрируется у азиатско-тихоокеанских женщин (см. ниже). Рак вульвы в 2-3 раза чаще наблюдается в малоразвитых странах по сравнению с развитыми странами.

Рак вульвы является причиной 0,18% всех случаев смерти от всех злокачественных опухолей. По сравнению с 1970 гг. смертность от рака вульвы снизилась примерно на 40% в Великобритании. В 2020 г. было зарегистрировано 17 427 случаев смерти от рака вульвы по всему миру (4 132 в ЕС).

Рак вульвы наблюдается в варианте плоскоклеточной карциномы, которая обнаруживается в 3 основных гистологических подтипах:

- бородавчатый,
- базалоидный,
- ороговевающий

Бородавчатый и базалоидный рак вместе составляют 20-35% всех случаев карциномы вульвы. Ороговевающий рак представляет собой самый распространенный (60-85%) подтип карциномы вульвы.

Бородавчатый и базалоидный рак в основном наблюдаются у женщин перименопаузального или перименопаузального возраста. Ороговевающий рак обычно обнаруживается у женщин постменопаузального возраста и представляет собой высокодифференцированную карциному.

Бородавчатый и базалоидный рак вульвы в большинстве случаев ассоциируются с HPV. Ороговевающий рак вульвы редко ассоциируется с заражением HPV.

Факторы риска для развития рака вульвы

- заражение HPV
- заражение HIV
- заражение HSV2
- курение

Заражение HPV16 классифицируется МАИЗО как одна из причин рака вульвы, заражение HPV18 и HPV33 как возможные причины 35% случаев рака вульвы в Европе HPV-положительные. HPV16 является самым распространенным (32%) типом при случаях рака вульвы по всему миру, который сопровождается HPV33 (5%) и HPV18 (4%). В 82-86% случаев рака вульвы базалоидного и веррукозного гистовариантов в опухолевых клетках находится ДНК HPV, при ороговевающем гистоварианте в 4-21% случаев. Следует отметить, что ассоциация с HPV наблюдается в основном у более молодых больных (моложе 55 лет) раком вульвы.

Заражение HIV классифицируется МАИЗО как возможная причина рака вульвы. Риск рака вульвы в 6-7 раз выше у лиц с HIV-инфекцией по отношению к общему населению, что, скорее всего, связано с одновременной HPV инфекцией, так как иммунная система больных HIV-инфекцией не имеет достаточную способность элиминировать HPV.

По данным некоторых исследований, заражение HSV2, который вызывает генитальный герпес, повышает риск развития рака вульвы примерно в 2 раза и демонстрирует самостоятельный эффект, а не является кофактором HPV.

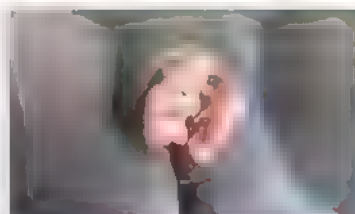
По данным, курение повышает риск развития рака вульвы в 3-19 раз по отношению к некурящим женщинам. По некоторым данным, курение в основном повышает риск развития рака вульвы у HPV-зараженных женщин.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака вульвы

- вульварная интраэпителиальная неоплазия
- склероатрофический лишай
- остроконечная кондилома

Рак вульвы развивается у женщин с вульварной интраэпителиальной неоплазией (VIN), не получивших соответствующее лечение по поводу данной патологии. С клинической точки зрения, различают 2 типа VIN – VIN обычного типа и VIN дифференцированного типа. VIN обычного типа по градации делится на VIN1, VIN2 и VIN3. VIN обычного типа ассоциируется с HPV-инфекцией и может перерождаться в базалоидный и веррукозный рак вульвы. VIN

Редко рак вульвы ассоциируется с другими типами HPV – с типами 31, 51, 52, 56. Несмотря на то, что средний возраст больных раком вульвы, ассоциирующимся с HPV-инфекцией, составляет 68 лет (78 лет при карциноме не ассоциирующейся с HPV), иногда данная карцинома наблюдается в очень молодом возрасте. Hampt M et al (2006) сообщает о случае рака вульвы ассоциированного с HPV 52 у 18-летней женщины. У данной больной между первым половым сношением и обнаружением данного рака прошло 3 года.



Рак вульвы у 42-летней женщины с HIV-инфекцией (число CD4 – 265/мм³). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Cantara C M et al. *Bioméd J Sci & Tech Res* 2017, 1 (7) 1909-1910.

VIN1 представляет собой легкое изменение в эпителиальном слое и в большинстве случаев проходит самостоятельно. Поэтому в настоящее время он больше не классифицируется как градация VIN обычного типа.

VIN обычного (классического) типа в основном обнаруживается у женщин 35-65 лет.

VIN дифференцированного (тяжелого) типа обычно обнаруживается в более старшем возрасте – у женщин 55-85 лет. Данный тип вульварной интраэпителиальной неоплазии чаще развивается на фоне склероатрофического лишая.

дифференцированного типа не ассоциируется с HPV-инфекцией и может прогрессировать в плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы (в большинстве случаев без соответствующего лечения, в 4% случаев после лечения)

Склеротрофический лишай (lichen sclerosus et atrophicus) вульвы является хроническим воспалительным дерматозом, который обычно поражает вульву и анальную область вместе, и характеризуется атрофическими бляшками или пятнами белого цвета с оттенком слоновой кости и с блестящей поверхностью. Склеротрофический лишай у женщин характеризуется высоким показателем заболеваемости (примерно у 1% девочек препубертатного возраста) и чаще всего наблюдается в возрасте, в среднем, 8 лет (для девочек препубертатного возраста) и 60 лет (для взрослых женщин). Истончение и усадка аногенитальной области делает акты полового сношения, мочеиспускания и дефекации болезненными. Склеротрофический лишай в 4-5% случаев может способствовать развитию рака вульвы.

Остроконечная кондилома вульвы (венерологическая или генитальная бородавка) представляет собой пролиферативное эпидермальное доброкачественное новообразование, которое в основном ассоциируется с инфекцией HPV6 и HPV11. Несмотря на доброкачественную природу, остроконечная кондилома редко может прогрессировать в веррукозную (бородавчатую) карциному вульвы.

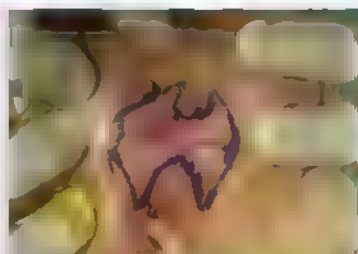
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с риском развития рака вульвы

- анемия Fanconi

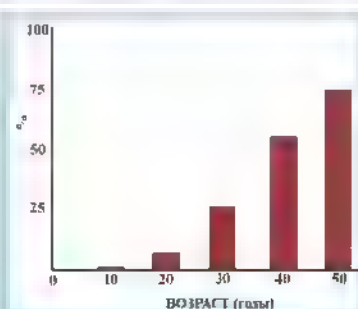
Анемия Fanconi — это редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, связанная с геном *RAD51C* — аутосомно-доминантное расстройство), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANC* (см.: глава 5) и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазии, гиперпигментации кожи в виде *café-au-lait spots*, задержки роста, микрофтальмией, мальформации почек), прогрессирующей апластической анемией и высоким риском развития лейкемии и плоскоклеточных карцином различной локализации. Врожденные аномалии наблюдаются в 70% случаев данного расстройства. Различают как минимум 18 разновидностей анемии Fanconi, которые соответствуют соответствующим генам. Анемия Fanconi характеризуется очень высоким риском (30-70%) развития солидных опухолей в молодом возрасте (к возрасту 45 лет), особенно плоскоклеточных карцином в специфичных локализациях (в области головы и



Пораженная склеротрофическим лишаем вульва с правой стороны (А) у 79-летней женщины. Экзофитный рак клитора (Б) спустя 79 месяцев после удаления участка пораженного склеротрофическим лишаем. Доступно по лицензии CC BY 4.0 [Tjalma W A A et al. World J Surg Oncol 2017; 15: 7-1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-1577-1_1)



Веррукозная карцинома вульвы у 50-летней женщины, на месте которой 2 года назад удаляли остроконечную кондилому углекислотным лазером. Доступно по лицензии CC BY 4.0 [Bouquet Johniere J et al Front Surg. 2016; 3: 8-10](https://doi.org/10.1007/978-94-007-1577-1_1)



Риск развития солидных злокачественных опухолей у лиц с анемией Fanconi в зависимости от возраста. Согласно данным Rosenberg Ph S et al (2003)

шей, в пищеводе и на вульве), независимо от того, проведена трансплантация костного мозга или нет. Плоскоклеточный рак при данном расстройстве обнаруживается, в среднем, в возрасте 33 лет, на 30-40 лет раньше, чем спорадическая плоскоклеточная карцинома. У больных анемией Fanconi в 500-700 раз выше риск развития плоскоклеточной карциномы головы и шеи, в 2000 раз - карциномы пищевода, в 4000 раз - рака вульвы

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака вульвы

- рак шейки матки в анамнезе
- аутоиммунное состояние в анамнезе
- пересадка органа в анамнезе
- системная красная волчанка в анамнезе
- этническая принадлежность
- низкое социально-экономическое положение

Риск рака вульвы в 4-8 раз выше у женщин, имеющих рак шейки матки в анамнезе. Данная ассоциация связана с общим фактором риска для рака шейки матки и рака вульвы с HPV-инфекцией

По данным, риск рака вульвы в 3 раза выше у больных красной волчанкой по отношению к общему населению

Риск рака вульвы в 8-23 раз выше у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов. Данная ассоциация связана с применением иммунодепрессантов, которые повышают риск заражения HPV

По данным, у больных системной красной волчанкой риск развития рака вульвы на 15% выше

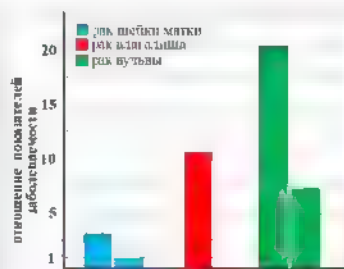
В США наивысший показатель заболеваемости раком вульвы наблюдается у светлокожих женщин (примерно на 50% выше по отношению к латиноамериканкам и афроамериканкам). В США самый низкий показатель заболеваемости регистрируется у азиато-тихоокеанских женщин (в 3 раза ниже по сравнению со светлокожими женщинами, в 2 раза ниже по сравнению с латиноамериканками и афроамериканками)

Заболеваемость карциномой вульвы значительно выше в бедных странах мира

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака вульвы

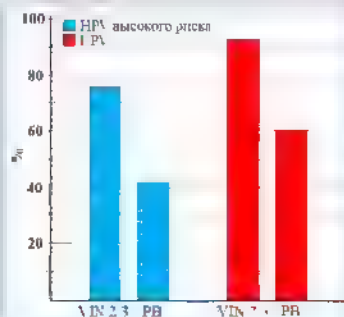
- получение вакцинации против HPV

Вакцинация против HPV существенно снижает риск развития рака вульвы, особенно у женщин пременопаузального и менопаузального возраста.



Отношение показателей заболеваемости HPV-ассоциированными генитальными карциномами у реципиентов солидного органа. Согласно данным Madeleine M et al (2013)

CIS - карцинома *in situ*,
ИК - инвазивная карцинома.



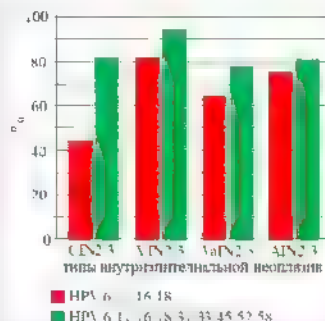
HPV-положительные случаи вульварной внутриэпителиальной неоплазии (VIN) и рака вульвы (PB). Согласно данным Natorf M et al (2006).

Пути снижения риска развития рака вульвы

Почти 40% случаев рака вульвы связано с факторами окружающей среды и образом жизни. Другими словами, примерно 40% случаев рака вульвы предотвратимы

Следующие меры могут снизить риск для развития рака вульвы

- избегать сексуального мультисексуальности и половых сношений с тем, кто имеет много партнеров,
 - бросить курение курящим женщинам и не начинать некурящим.
 - проходить регулярное гинекологическое обследование
- Вульварная внутриэпителиальная неоплазия (VIN) в 8% случаев прогрессирует в инвазивный рак вульвы. Таким образом, обнаружение вульварной внутриэпителиальной неоплазии путем скрининга и ее лечение являются одними из самых эффективных мер для снижения риска рака вульвы.
- регулярно проходить тест на наличие HPV-инфекции, так как в 35% случаев рака вульвы тест на HPV бывает положительным. Таким образом, тест на наличие HPV-инфекции является информативным диагностическим средством для обнаружения данного рака в стадии *carcinoma in situ*. Следует отметить, что по сравнению с раком вульвы классический тип VIN несравнимо чаще ассоциируется с HPV-инфекцией.
 - пройти вакцинацию от HPV-инфекции. Учитывая тот факт, что каждый третий случай рака вульвы развивается благодаря HPV-инфекции, была разработана вакцинация против данной инфекции, которая проводится успешно в последние десятилетия для предотвращения, в основном, развития рака шейки матки, может снизить и риск рака вульвы. В этом плане вакцинация гардасилом 9 (Gardasil 9) предпочтительнее, так как обеспечивает защиту также от HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 и HPV58 наряду с HPV6, HPV11, HPV16 и HPV18.
 - применять барьерные контрацептивы при случайных половых сношениях, так как барьерные контрацептивы, в отличие от оральных контрацептивных препаратов, снижают риск развития рака вульвы путем предотвращения заражения HPV и HIV;
 - соблюдать сбалансированную диету. У женщин, принимающих высокое количество витамина А, каротинов и каротиноидов, риск развития рака вульвы может снизиться



HPV-положительные случаи вульварной внутриэпителиальной неоплазии (VIN) и рака вульвы (PB). Согласно данным Hartwig S et al (2013)

ГЛАВА

29

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ПОЧКИ

Рак почки (почечно-клеточный рак и рак лоханки почки) занимает 15-е место среди злокачественных новообразований (за исключением рака кожи) по всему миру. Рак почки составляет 2,2% всех злокачественных опухолей по всему миру (3,2% – в ЕС). В 2020 году было зарегистрировано 431 288 (в 2012 г. – около 338 000) новых случаев рака почки по всему миру (86 841 – в ЕС). Показатель заболеваемости достигает 20-24 новых случаев на 100 000 населения в год в развитых странах с наивысшим показателем.

Рак почки у мужчин наблюдается в 1,5-2 раза чаще в сравнении с женщинами. Один из каждых 63 человек (каждый 52-й мужчина и каждая 87-я женщина) имеют риск развития рака почки в течение своей жизни. Рак почки обнаруживается в основном в возрасте 50-70 (в среднем 54) лет. Показатель заболеваемости раком почки повышается неуклонно, начиная с 40-44 лет, круто – с 65-69 лет. 36% случаев рака почки в Великобритании обнаруживается в возрасте >75 лет. Данный рак редко наблюдается в возрасте моложе 45 лет.

Наивысшая заболеваемость раком почки наблюдается в определенных регионах Северной Америки, низшая – в Центральной Африке. Риск данной карциномы выше у светлокотых людей в сравнении с темнокожими и азиатами (низшая заболеваемость – у азиатов).

Показатель заболеваемости данным новообразованием продолжает повышаться на 2% в год по всему миру. В течение только последнего десятилетия заболеваемость раком почки повысилась примерно наполовину (на 47%) в Великобритании.

Примерно 40% случаев рака почки в развитых странах обнаруживается в запущенной стадии. Несмотря на то, что по сравнению с 1990 гг. заболеваемость продолжает повы-

Рак почки наблюдается в следующих основных гистологических вариантах:

- почечно-клеточная карцинома – 90%,
- светлоклеточная карцинома – 70-80%,
- папиллярная карцинома – 10-15%,
- папиллярный рак 1 типа – 5%,
- папиллярный рак 2 типа – 10%,
- хромофобная карцинома – 3-5%,
- переходно-клеточная карцинома – 10%.

Наивысший показатель заболеваемости раком почки в Европе наблюдается в Чехии (22 ± 100 000 – среди мужчин, 9,9 ± 100 000 – среди женщин) и Литве (17,6 ± 100 000 – среди мужчин, 8,1 ± 100 000 – среди женщин). Самая низкая заболеваемость в Европе наблюдается на Кипре (4,8 ± 100 000 – среди мужчин, 2,1 ± 100 000 – среди женщин) и Болгарии (6,7 ± 100 000 – среди мужчин, 3,0 ± 100 000 – среди женщин). Несмотря на то, что население Чехии составляет 1,5% населения всей Европы, 3% всех случаев рака почки в Европе обнаруживается в Чехии. Примечательно, что в регионах Германии (в Бранденбурге и Мекленбурге), которые находятся рядом с Чехией, заболеваемость выше по сравнению с другими регионами Германии и схожа с ситуацией в Чехии.

паться, смертность от данной карциномы слегка снижена. В 2020 году в мире было зарегистрировано 179 368 (в 2012 г – около 143 000) случаев смерти от рака почки (34 409 – в ЕС), что составило 1 8% случаев смерти от всех злокачественных новообразований

Факторы риска для развития рака почки

- курение
- применение фенацетина
- употребление растений, содержащих аристолохиновую кислоту
- подвержение воздействию трихлорэтилена
- факторы, связанные с профессией (работа в печатных процессах)
- подвержение воздействию мышьяка и мышьячных соединений
- подвержение воздействию кадмия и соединений кадмия
- подвержение воздействию перфтороктановой кислоты
- подвержение воздействию ионизирующей радиации

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака почки и карциномы почечной лоханки. Курение повышает риск развития рака почки в 1 6-2 раза. Примерно 30% случаев рака почки у мужчин и 15% у женщин связывается с курением. Риск повышается параллельно с увеличением числа выкуренных сигарет в день. У тяжело курящих людей риск выше на 80-105% в сравнении с некурящими. У людей, бросивших курение 10 лет назад, риск сравнивается с риском у некурящих.

Прием фенацетина классифицируется МАИЗО как одна из причин рака почечной лоханки и мочевых протоков. Фенацетин был запрещен к употреблению с 1980 гг. во многих странах.

Употребление растений, содержащих аристолохиновую кислоту, классифицируется МАИЗО как одна из причин рака почечной лоханки и мочевых протоков. Растения, содержащие аристолохиновую кислоту и использующиеся в традиционной китайской медицине, повышают риск уротеляльного рака в 6 раз.

Подвержение воздействию трихлорэтилена летучего препарата, который раньше использовался для ингаляционного наркоза (см.: глава 13), классифицируется МАИЗО как одна из причин рака почки. Трихлорэтилен является мощным индустриальным растворителем и широко использовался в химчистке и других отраслях индустрии. После 1950 г. данное вещество во многих странах было заменено тетрахлоэтиленом, который является менее сильным токсическим веществом в сравнении с трихлорэтиленом. Подверга-

Употребление растений, содержащих аристолохиновую кислоту, таких как компоненты китайской гербальной медицины Ma Dou Ling (*Aristolochia debilis*), Tian Xian Teng (*Aristolochia cantoria*), Qing Mu Xiang (*Aristolochia cicutarifolia*), Guang Fang Ji (*Aristolochia fangchi*), Guan Mu Tang (*Aristolochia manshuriensis*), Хилл (*Radix et Rhizoma Asan*), приводит к развитию аристолохиновой нефропатии (раньше называлась китайской-гербальной нефропатией), которая представляет собой медленно прогрессирующий интерстициальный нефрит, приводящий к почечной недостаточности. Растения, содержащие аристолохиновую кислоту, применяются в традиционной китайской медицине, в основном с целью похудения. Препараты, содержащие растения из семейства *Aristolochiaceae* использовались под торговым названием Pin Yia и до 1992 г. продавались в европейских магазинах. После того, как впервые в 1992 г. в Бельгии были выявлены случаи нефропатии неизвестной этиологии и данные случаи оказались связаны с применением упомянутых препаратов, бельгийская власть запретила их продажу. После этого подобные случаи регистрировались и в других странах Европы. Несмотря на то, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA (Food and Drug Administration, USA) предупреждало о том, что растительные препараты, содержащие аристолохиновую кислоту, представляют опасность для здоровья, в настоящее время данный препарат продолжает продаваться через интернет. Следует отметить, что применение растительных препаратов, содержащих аристолохиновую кислоту, запрещено во многих странах мира, включая некоторые страны Азии. Но в Китае, где в год 234 млн. людей лечатся китайской традиционной медициной (данный способ лечения очень популярен в Китае), риск применения растительных препаратов, содержащих аристолохиновую кислоту, очень высок. Следует отметить, что у 40-45% больных аристолохиновой нефропатией развивается мультифокальная перекрестно-клеточная карцинома лоханки почки и проксимальной трети мочевыводящего протока.

ние воздействию трихлорэтилена в связи с особенностью профессии повышает риск развития рака почки на 32%.

Подвержение воздействию мышьяка и кадмия классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака почки

Работа в печатных и сварочных процессах тоже классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака почки

Подвержение воздействию перфтороктановой кислоты классифицируется МАИЗО как одна из возможных причин рака почки. Люди подвергаются воздействию данного вещества не только на работе, связанной с ее производством и производством политетрафторэтилена – тефлона (тефлон производится от перфтороктановой кислоты), но также в составе воды, пищи, воздуха, загрязненных перфтороктановой кислотой. Как известно, потребность к тефлону очень высока, и он широко используется в промышленности, технике, электронике, медицине, пищевой промышленности и т.д. При подогревании сковородок, кастрюлей, покрытых тефлоном, при высокой температуре может образоваться перфтороктановая кислота. Перфтороктановая кислота находится в воде окружающей среды и в биологических жидкостях. Упомянутое вещество абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и легко проникает в кожу. По данным, данное вещество является канцерогенным также относительно рака яичка

Подвержение воздействию ионизирующей радиации классифицируется МАИЗО как одна из причин развития рака почки

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака почки

- мочекаменная болезнь почек
- терминальная стадия хронических заболеваний почек
- ожирение

По данным, мочекаменная болезнь почек повышает риск развития рака почки примерно на 40%.

Риск рака почки в 3-4 раз выше у лиц с терминальной стадией хронических болезней почек, получающих диализ, и риск повышается параллельно с количеством лет, в течение которых проведен диализ. Особенно выше риск при балканской эндемической нефропатии (данное заболевание эндемическое для Сербии, Боснии и Герцеговины, Хорватии, Болгарии и Румынии), которая медленно прогрессирует в терминальную стадию хронических болезней почек и характеризуется высоким риском уротелиального рака (как при аристоклиевой нефропатии)

Благодаря водоустойчивым, пятноустойчивым и непродливающим свойствам, перфтороктановая кислота используется в изготовлении водоустойчивых одежд, пятноустойчивых ковров, пакетов популярной для микроволновки и сковородок. Перфтороктановая кислота долго остается в окружающей среде благодаря устойчивой молекулярной структуре. Данное вещество также обнаруживается в устойчивых к пятнам коврах, в чистящих ковриках жидкостях, в домашней пыли и т.д.

В отличие от других органических поллютантов, в организме перфтороктановая кислота не аккумулируется в жировой ткани, но накапливается в крови, в печени и почках. Из организма она элиминирована очень медленно, и период полувыведения составляет 4 года. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, USA), перфтороктановая кислота находится в крови у 98% населения американцев.

При наличии перфтороктановой кислоты в питьевой воде концентрация данного вещества в крови до 100 раз выше ее содержания в питьевой воде соответствующего региона. В 2017 г. в штате Нью-Джерси объявили о плане разработки нового стандарта для питьевой воды, который в том числе учитывает концентрацию перфтороктановой кислоты.

Следует отметить, что вредность перфтороктановой кислоты не ограничивается канцерогенностью. Подвержение воздействию данного вещества приводит также к развитию язвенного колита, цитовидных заболеваний, гиперхолестеринемии.

Балканская эндемическая нефропатия, как указано в тексте, наблюдается в определенных балканских странах и характеризуется семейной кластеризацией, длительным инкубационным периодом и обычно высоким уровнем ассоциации с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей. Приблизительно 100 000 людей находятся под риском развития данного заболевания, и 25 000 уже его имеют. Заболеваемость данным расстройством оставалась стабильной в течение долгого времени. Этиология балканской эндемической нефропатии не известна и не имеет патогномонических клинических проявлений. Отсутствие сопутствующих почечных заболеваний с характерными патологическими и эпидемиологическими особенностями помогает поставить диагноз. Балканская эндемическая нефропатия не встречается у детей и подростков,

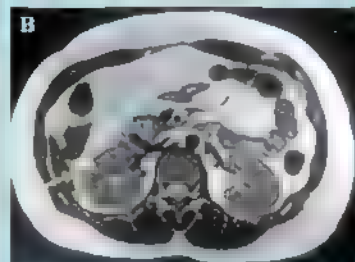
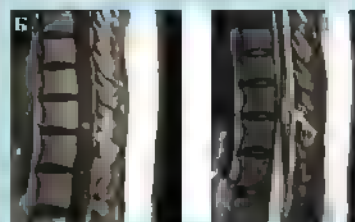
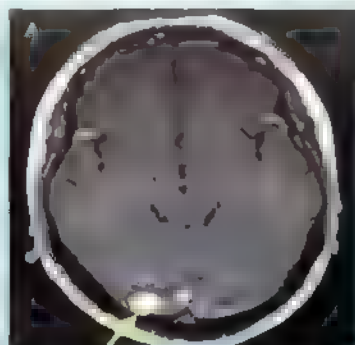
МАИЗО и МФИЗО классифицируют *ожирение* как одна из причин рака почки. Примерно 24% рака почки связывается с ожирением. Риск рака почки у полных мужчин выше на 22% (с ИМТ 25-30 кг/м²), а у тучных – на 63% (с ИМТ больше 30 кг/м²).

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака почки

Примерно 4% случаев рака почки развиваются благодаря наследственным факторам. Риск рака почки в 2,5 раз выше у лиц, у которых один из родственников первой степени имеет рак почки в анамнезе. Нижеследующие наследственные расстройства ассоциируются с высоким риском развития рака почки:

- болезнь von Hippel-Lindau
- синдром Vici-Hogg-Lubé
- туберозный склероз (болезнь Bourneville)
- наследственный папиллярный рак почки 1 типа
- наследственный ченнолиоматоз и почечно-клеточный рак
- рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы
- синдром Cowden
- синдром Lynch
- синдром гиперпаратиреоидизма с опухолями челюсти
- VAP1-синдром предрасположенности к опухолям
- наследственные мутации в гене CHEK2

Болезнь von Hippel-Lindau – это редкое генетическое расстройство, которое развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *VHL* (3p25.3). Свыше 300 наследственных мутаций обнаружены в данном гене. Структура и функция данного гена изучены достаточно точно, и он обеспечивает инструкцией при синтезе особого протеина, который является частью комплекса *VCB-CUL2* (группа протеинов, которые функционируют вместе). Задание данного комплекса способствовать расщеплению (деградации) протеинов, в которых больше нет необходимости в клетках. Деградиация протеинов – это нормальный процесс, он поддерживает нормальные функции клеток. Одной из мишеней комплекса *VCB-CUL2* является собственный протеин – индуцированный гипоксией фактор 1- и 2-альфа (*hypoxia-inducible factor 1- and 2-alpha* *HIF-1α and HIF-2α*). *HIF-1α* и *HIF-2α* являются частью комплекса протеинов *HIF*, который играет важную роль для адаптации организма к изменению уровня кислорода. Таким образом, инактивация (мутация) гена *VHL* создает «псевдогипоксическое» состояние, что сопровождается активацией *HIF*. *HIF* контролирует некоторые гены, которые включаются в процессы деления клеток,



Гемангиобластома мозжечка (А) у 26-летней женщины болезнью von Hippel Lindau (при T1 взвешенной МРТ с контрастированием). У больной также гемангиобластома спинного мозга (Б) на уровне 11-го грудного позвоночника. В – киста правой почки (зеленая стрелка) и множественные кисты поджелудочной железы (синие стрелки) при абдоминальной T1-взвешенной МРТ. У больной отец и брат тоже имеют болезнь von Hippel-Lindau. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Kanno H et al. *J Kidney Cancer VHL*, 2018, 5 (2): 1-6

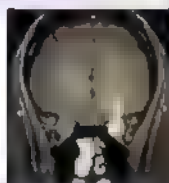
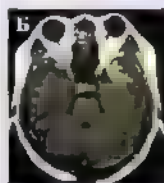
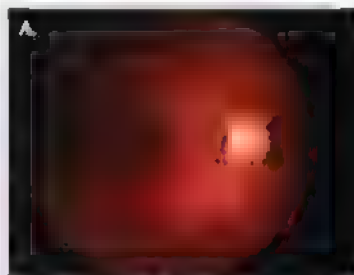
формирования новых кровяных сосудов (путем повышения продукции VEGF) и продукции эритроцитов (путем регуляции эритропоэтина). Функция комплекса HIF особенно важна при гипоксии. Предполагается, что ген *VHL* еще действует как супрессор опухолевого роста. Следует отметить, что в большинстве случаев спорадического светлоклеточного рака почки также наблюдается инактивация гена *VHL*. Но спорадическая инактивация гена *VHL* не наблюдается при других гистологических вариантах (папиллярном, хромофобном и т.д.) рака почки.

Болезнь von Hippel-Lindau характеризуется висцеральными кистами и доброкачественными новообразованиями во многих органах, которые способны перерождаться в злокачественные опухоли. Приблизительно один из 27 000-32 000 живых новорожденных рождается с данным генетическим расстройством (на каждый 1 млн населения обнаруживается одна семья с данным расстройством). Примерно в 20% случаев больные не имеют в семейном анамнезе данную болезнь, и она появляется в результате *de novo* мутаций в соответствующем гене. Женщины и мужчины заболевают в равном соотношении.

Критериями болезни von Hippel-Lindau являются развитие ретиальной и церебральной гемангиобластом, множественные кисты поджелудочной железы и почек, большой риск перерождения почечных кист в почечно-клеточный рак. Ретиальные капиллярные гемангиомы диагностируются у 50% больных болезнью von Hippel-Lindau и питаются крупными сосудами, которые могут обнаруживаться на любом участке ретины. Несмотря на характерные мультиорганные поражения, распознавание болезни не всегда представляется легким. Болезнь von Hippel-Lindau почти полностью пенетрирует к возрасту 60 лет.

Диагноз может ставиться в возрасте от первых месяцев жизни до 70 лет. Средний возраст при диагностике составляет 26 лет. Клинически значимые проявления болезни наблюдаются во втором и третьем десятилетиях. Примерно 20% детей с данной болезнью имеют окулярные или адrenaльные признаки болезни. Признаки болезни могут впервые обнаружиться в девятом десятилетии жизни.

У 35-45% больных с болезнью von Hippel-Lindau развивается светлоклеточный рак почки (благодаря перерождению ренальных кист), часто двустороннее. Рак почки при болезни von Hippel-Lindau обнаруживается, в среднем, в возрасте 44 лет, что примерно на 20 лет раньше, чем при спорадическом раке почки. По мере повышения возраста повышается и риск перерождения кист почек в рак. Так, к возрасту 60 лет примерно у 70% соответствующих больных развивается рак почки. Следует отметить, что рак почки является основной причиной смерти больных болезнью von Hippel-Lindau.



Спустя 10 лет (в возрасте 36 лет) после хирургического лечения по поводу гемангиобластомы мозжечка у предыдущей больной был обнаружен бледный сосок левого зрительного нерва (А). Б: при T1-взвешанной МРТ с контрастированием (при аксиальном и корональном сечениях, соответственно) была обнаружена гемангиобластома левого зрительного нерва (стрелки).

Ретиальные гемангиобластомы (второе название – ретиальная ангиома) обнаруживаются в среднем в возрасте 29 лет у лиц с болезнью von Hippel-Lindau. Несмотря на то, что данная патология асимптоматическая, она сопровождается существенной частотой осложнения в зрении. Фильтрация плазмы крови из ретиальных гемангиом приводит к ретиальной экссудации. Указанные патологические процессы могут привести к развитию глаукомы, отслойки решетчатого слоя, кровоотечению в стекловидное тело и вследствие этого – к полной потере зрения. Примерно у 25% больных ретиальной гемангиобластомой имеется риск развития гемангиобластомы ЦНС.

Почти в половине случаев гемангиобластома ЦНС при болезни von Hippel-Lindau прогрессирует в увеличивающиеся в размерах кистозные новообразования.

Следует отметить, что все виды опухолей при болезни von Hippel-Lindau высоко васкуляризованные, благодаря активации HIF-2α, что, в конечном счете, приводит к повышению продукции VEGF.

Опухоли в головном и спинном мозге часто наблюдаются у больных болезнью von Hippel-Lindau. Гемангиобластомы являются второй после рака почки причиной смерти у данных больных. Примерно у 70% больных данной болезнью развивается гемангиобластома ЦНС, средний возраст при обнаружении указанной опухоли составляет 25 лет. Гемангиобластомы ЦНС в основном наблюдаются интратенториально. 80% указанных опухолей развивается в мозжечке, 20% – в спинном мозге.

Как упомянуто выше, у больных болезнью von Hippel-Lindau часто развиваются панкреатические кисты, редко рак поджелудочной железы и эндокринных опухолей поджелудка. Кисты поджелудочной железы в большинстве случаев бессимптомные и не требуют специфического лечения. Но важно дифференцировать данные кисты от муцинозных кистозных неоплазм, которые имеют высокий потенциал малигнизации.

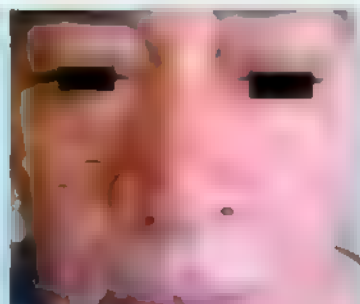
Примерно в 10% случаев болезни von Hippel-Lindau наблюдается опухоль эндолимфатического мешка. Данная опухоль развивается в среднем ухе, причем билатерально. Папиллярная цистоаденокарцинома придатка семенника развивается у 50% мужских больных болезнью von Hippel-Lindau. У женщин часто наблюдаются цистоаденомы широкой связки матки.

Синдром Birt-Hogg-Dubé представляет собой редкий аутосомно-доминантный синдром (до сих пор в литературе зарегистрировано 400 семей с данным синдромом), который развивается в результате наследственных мутаций в гене *FLCN* (17p11.2). Ген *FLCN* обеспечивает инструкцией при синтезе особого протеина – фолликулина, который является супрессором опухолевого роста. Инактивация (мутация) данного гена сопровождается активацией mTOR сигнального пути, который является одним из каскадных путей образования опухолей. Данный синдром характеризуется папулезными кожными повреждениями (фиброфолликуломами, триходискомами, акрохордонами), множественной или билатеральной карциномой почки, кистой легкого и спонтанным пневмотораксом.

В среднем у 16% (14–34%) больных синдромом Birt-Hogg-Dubé в течение жизни развивается рак почки, особенно гибридная (смешанная) карцинома (50%), хромофобная карцинома (33%) и онкоцитома (5%). Светлоклеточный рак почки наблюдается относительно реже при данном синдроме. Кисты легких наблюдаются примерно у 80–90% больных синдромом Birt-Hogg-Dubé. Рак почки при данном синдроме наблюдается в возрасте 20–83 лет (средний возраст 46 лет). Спонтанного пневмоторакса развивается примерно у 30% больных синдромом Birt-Hogg-Dubé. При синдроме Birt-Hogg-Dubé иногда могут наблюдаться невусы соединительной ткани, паратиреоидные аденомы, пигментная хорео-

Лица с болезнью von Hippel-Lindau имеют высокий риск развития феохромоцитомы. Данные нейроэндокринные опухоли в основном доброкачественные. Упомянутая опухоль наблюдается у молодых людей (средний возраст больных – 30 лет), часто множественная, и только у одной трети больных наблюдается гиперпродукция катехоламинов. Клиника феохромоцитомы чаще всего бессимптомная или иногда наблюдается эпизодическая гипертензия. В зависимости от характера мутаций (*мутация с усечением или missense-мутация*) в гене *VHL* (различают 1, 2A, 2B и 2C типов данной болезни) феохромоцитомы развиваются с разной частотой при болезни von Hippel-Lindau. Болезнь von Hippel-Lindau 1 типа характеризуется раком почки и гемангиобластомой, 2A типа – гемангиобластомой и феохромоцитомой, 2B типа – раком почки и феохромоцитомой, 2C типа – только феохромоцитомой. Таким образом, при болезни von Hippel-Lindau 1 типа феохромоцитомы наблюдаются редко – в 10% случаев, а при болезни von Hippel-Lindau 2 типа феохромоцитомы развивается слишком часто – около в 50% случаев.

Сигнальный путь mTOR (*mammalian target of rapamycin* – мишень для рапамицина у млекопитающих) назван так потому, что до изучения его функции была известна его способность связываться с иммунодепрессантом рапамицином.



Множественные папулезные повреждения на коже лица у 56-летней больной синдромом Birt-Hogg-Dubé. У больного также выявлены двусторонние буллезные новообразования легких и киста левой почки. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Zeybek A et al. *J Pulmon Res Med*, 2013, S14–008.

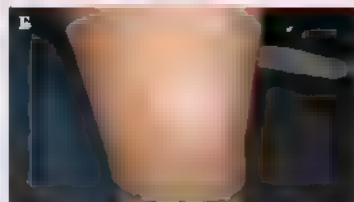
ретинопатия, буллезная эмфизема, липомы, ангиолипомы, паротидные онкоцитомы и т.д.

Туберозный склероз (болезнь Bourneville) представляет собой редкое аутосомно-доминантное генетическое расстройство, которое характеризуется различными патологиями, в том числе доброкачественными и злокачественными опухолями в различных органах – в коже, мозге, почках, сердце, органах желудочно-кишечной системы, органах зрения и т.д. Примерно один из каждых 8 000-14 000 новорожденных рождается с туберозным склерозом. Данное расстройство развивается в результате наследственных мутаций в генах *TSC1* (9q34.13) и *TSC2* (16p13). *TSC1* кодирует гамартин (*hamartin*), *TSC2* – туберин (*tuberin*). Гамартин и туберин вместе формируют супрессорный комплекс опухолевого роста. Данный комплекс приводит Rheb (*Ras homolog enhanced in brain*) в пассивное состояние – связанное с ГДФ (Rheb в активном состоянии – связанном с ГТФ, является положительным эффектором mTOR сигнального пути). Таким образом, инактивация (мутация) упомянутых генов в конечном итоге сопровождается активацией сигнального пути mTOR (см. выше).

Кожные изменения – это самые заметные признаки туберозного склероза, которые проявляются в виде ангиофибром (себорейных аденом, кожных гамартом) на лице в детстве, участков депигментации на кожном покрове в виде пятен (гипомеланотические макулы), локализующихся, чаще всего, на туловище или ягодицах, а также в виде участков пигментации на кожном покрове в виде «*пятна от кофе с молоком*» и т.д. Следует отметить, что гипомеланотические макулы (симптом «*ясеневого листа*») неспецифичны и непатогномоничны для туберозного склероза. К кожным изменениям туберозного склероза также относятся и периунгуальные (опухоль Коена) и гингивальные (в 80% случаев) фибромы. Фиброма, находящаяся в поясничной области, называется «шагреновым пластырем» (*shagreen patch*). Кожные изменения наблюдаются почти у всех лиц с данным расстройством.

У большинства больных туберозным склерозом в центральной нервной системе проявляются узлы (туберы) и субependимальные гигантоклеточные астроцитомы. Туберы рассматриваются как гамартомы, и они в основном располагаются на поверхности коры головного мозга и приводят к развитию гидроцефалии. У 80-90% больных данным расстройством проявляется эпилепсия, трудно поддающаяся лечению.

Примерно у 50-60% лиц с туберозным склерозом наблюдаются рабдомиома сердца. С другой стороны, у 50-85% детей с изолированной рабдомиомой сердца причина опухоли – это туберозный склероз. У 50-80% больных обнаруживаются окулярные расстройства (часто ретинальные астроцитомы, которые позже кальцифицируются), а у 40% -



Гингивальная фиброма у больного туберозным склерозом (А). Б – участок депигментации (гипомеланотическое пятно (симптом «ясеневого листа») при туберозном склерозе. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Jacintho L. et al. *J Oral Med Oral Surg*, 2019, 25: 34-37.



Периунгуальные фибромы у 41-летней больной туберозным склерозом. У больной также выявлены множественные ангиофибромы на коже лица и других участках кожи, лимфангиолейомиоматоз и множественные ангиомиолипомы почек и печени, субependимальные узелки и кортикальные туберы в головном мозге. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Habib A. et al. *Hum & Veter Medicine*, 2015, 7 (4): 306-309.

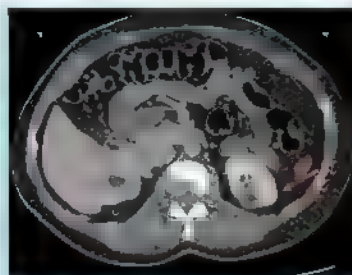
кистозные легочные патологии (почти исключительно у женщин старше 30 лет). В желудочно-кишечном тракте часто наблюдаются гамартомы

В почках могут наблюдаться 4 разные патологии – поликистоз почек (в 2-3% случаев), изолированные кисты почки (в 10-20% случаев), ангиомиолипомы (50-80%) и почечно-клеточный рак (1-2%). Гистологический вариант рака почки демонстрирует в основном светлоклеточный, редко хромофибный рак

Наследственный папиллярный рак почки 1 типа представляет собой синдром семейного рака почки, который характеризуется билатеральным и мультифокальным папиллярным раком почки 1 типа. Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций в гене *MET* (7q31), который кодирует структуру и синтез одного из членов семьи рецептора тирозин-киназы, реагирующей на гепатоцитарный фактор роста (*HGF ligand*). Данный рецептор регулирует некоторые физиологические процессы, включая пролиферацию и дифференциацию эпителиальных и эндотелиальных клеток. Тип наследования данного синдрома ауто-сомно-доминантный. Страдающие данным синдромом лица имеют очень высокий риск развития рака почки в возрасте 50-80 лет (число микроскопических очагов рака почки может достигнуть 1100-3400). Поэтому раньше описывали эту карциному как «позднее начало». Единственный орган, который поражается злокачественной опухолью при данном синдроме, – это почка. Примерно у 90% больных данным расстройством развивается рак почки к возрасту 80 лет. Рак почки при этом синдроме обнаруживается случайно и имеет благоприятный прогноз. Диагноз подозревается на основании наличия семейного папиллярного почечно-клеточного рака и может подтвердиться обнаружением наследственных мутаций в гене *MET*

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак представляют собой наследственный синдром рака почки, который развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования ауто-сомно-доминантный) в гене *FH* (1q43) и характеризуется папиллярным раком почки 2 типа и лейомиомами (кожи и матки). Ген *FH* кодирует фумарат-гидратазу, который является очень важным энзимом в процессе аэробного метаболизма. Его роль в цикле Кребса состоит в том, что он превращает фумарат в малат. Так же, как при мутациях в гене *VHL*, инактивация гена *FH* создает «псевдогипоксическое» состояние, которое сопровождается активацией HIF (повышение уровня фумарата активирует HIF). Активация HIF, в свою очередь, вызывает высвобождение различных факторов-промоторов опухолевого роста – VEGF, PDGF и TGF- α

До сегодняшнего дня по всему миру было зарегистрировано примерно 180 семей с данным синдромом. Средний возраст больных в момент обнаружения рака почки состав-



КТ картина множественного папиллярного рака 1 типа у 28-летней женщины с наследственной гетерозиготной мутацией (с 3328G>A) в гене *MET*. 2 месяца назад у больной удалили 4 очага папиллярного рака 1 типа (градида 2 по Fuhrman) с правой почки. У больной в семейном анамнезе нет данной карциномы. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Mikhaylenko D.S. et al. *J. Front Oncol*, 2020, 9:1566



Сегментарный лейомиоматоз кожи у 52-летней больной наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Babu M.B. et al. *ARJG*, 2016, 1:1-5

ляет 40 лет. Есть данные о том, что рак почки был обнаружен в возрасте 11 лет. Пенетрантность рака почки при данном синдроме составляет 20-25%. Папиллярный рак почки 2 типа при данном синдроме характеризуется неблагоприятным прогнозом (так как этот рак является самой агрессивной наследственной карциномой) несмотря на то, что он типично развивается односторонне. До сегодняшнего дня не известен спорадический аналог (папиллярный рак, развивающийся в результате спорадической мутации в гене *FH*) наследственного папиллярного рака почки 2 типа. Лейомиома кожи обнаруживается у всех соответствующих мужчин в возрасте до 35 лет и у 55% женщин. Лейомиома матки наблюдается у 85-90% женщин и иногда трансформируется в лейомиосаркому. Диагноз подтверждается на основании генетического теста на предмет мутации гена *FH*.

Рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы это наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-доминантный), развивающееся в результате мутаций в генах *SDH*, в частности, в гене *SDHB* (*succinate dehydrogenase B gene*, 1p36.13) и склонное развивать параангиомы, ГИСО и редко почечно-клеточный рак. Сукцинатдегидрогеназа является критически важным митохондриальным ферментным комплексом, который состоит из 4 белковых субъединиц *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* и *SDHD* и функционирует в цикле Кребса. Наследственные мутации в генах, которые кодируют упомянутые субъединицы и функционируют как гены-супрессоры опухолевого роста, приводят к развитию синдрома параангиомы-феохромоцитомы, при котором появляются и ГИСО. Развитие опухолей при данном генетическом расстройстве обусловлено тем, что так же, как при мутациях в генах *VHL* и *FH*, инактивация (мутация) генов *SDH* создает то же «псевдогипоксическое» состояние, что сопровождается активацией HIF. Активация HIF, в свою очередь, вызывает высвобождение различных факторов-промоторов опухолей VEGF, PDGF и TGF- α . До сегодняшнего дня не известно ни одного случая почечно-клеточного рака, развивающегося в результате спорадических мутаций в генах *SDH*. Рак почки при данном генетическом расстройстве обнаруживается в 1-5% случаев и демонстрирует характерную морфологию, которая характеризуется эозинофильной или онкоцитической цитоплазмой. Рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы, в основном имеют низкую градацию и характеризуется благоприятным прогнозом. При данном синдроме нередко (в 1-5% случаев) развивается и папиллярный рак щитовидной железы.

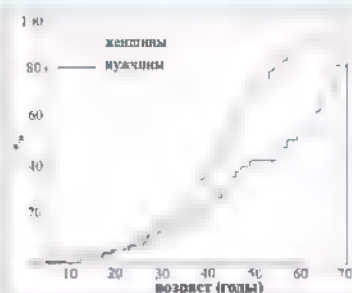
Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в



Рак правой почки у предыдущей больной наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком

Следует отметить, что при наследственной мутации в гене *SDHB* может развиваться и синдром *Reed*, который характеризуется множественным лейомиоматозом кожи у мужчин, множественным лейомиоматозом кожи и матки у женщин (тип наследования – аутосомно-доминантный).

При наследственной мутации в гене *SDHB* нередко также обнаруживается онкоцитиома почки – доброкачественная опухоль, которую радиологически дифференцировать от рака почки представляется трудным. Патогистологически онкоцитиома характеризуется эозинофильной или онкоцитической цитоплазмой, которая также характерна для хроматофобной карциномы почки, светлоклеточной карциномы с эозинофильной цитоплазмой и онкоцитического варианта папиллярной почечно-клеточной карциномы.



Риск развития злокачественных опухолей у лиц синдромом Cowden в зависимости от возраста. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Riegert-Johnson et al. *Heredit Cancer Clin Pract*, 2010, 8. 6-13 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

85% случаев данного синдрома (см.: главы 17, 21) Синдром Cowden наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными гамартомами (почти во всех случаях) и злокачественными опухолями (в основном раком молочной железы, щитовидной железы и тела матки) Лица с синдромом Cowden также имеют высокий риск развития рака почки (в 3-17% случаев), колоректальной карциномы (в 9% случаев) и меланомы (в 6% случаев) Риск развития рака почки при данном синдроме примерно в 30 раз выше по отношению к общему населению Рак почки при синдроме Cowden демонстрируется в виде папиллярной (I типа), хромофобной или светлоклеточной карциномы. По отношению к общему населению злокачественные опухоли при данном синдроме обнаруживаются в молодом возрасте, начиная с четвертого десятилетия жизни

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования - аутосомно-доминантный) в генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется высоким риском развития злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см.: главы 17, 25) Кроме характерных карцином колоректальной карциномы, рака матки и рака яичника, в спектре опухолей, ассоциированных с синдромом Lynch II, могут находиться и другие опухоли. Одной из последних опухолей является рак, исходящий из уротелия верхнего мочевого тракта, в том числе из уротелия лоханки почек. У 3-11% больных синдромом Lynch обнаруживается уротелиальный рак верхнего мочевого тракта. Другими словами, риск развития уротелиального рака верхнего мочевого тракта повышается в 20-22 раза у лиц с синдромом Lynch по отношению к общему населению Риск развития уротелиального рака наиболее высок при синдроме Lynch, вызванном мутациями *MSH2* (в 6% случаев) и *MLH1* (в 2% случаев)

Синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, причиной которого являются гетерозиготные мутации в гене *HRPT2 (1q31.2)* Ген *HRPT2* кодирует протеин парафибромия, который находится во всех клетках тела, и вовлекается в процесс геномной транскрипции В медицинской литературе описано примерно 200 случаев из 50 семей Данный синдром характеризуется множественными паратиреоидными аденомами и фибросклеротическими повреждениями в верхней и нижней челюстях (см.: главы 25, 44) Почки поражаются в 20% случаев Наряду с другими патологиями почки (кистами, кортикальными аденомами, смешанными эпителиально-стромальными опухолями, папиллярным раком) часто (примерно в 2% случаев) обнаруживаются и опухоль Wilms при данном синдроме У 40-75% женщин с данным синдромом развивается рак тела матки В 15% случаев данного синдрома развивается паратиреоидная карцинома

Почти все больные раком почки, ассоциированным с синдромом Cowden, демонстрируют характерные кожные проявления указанного синдрома. Учитывая тот факт, что потеря гетерозиготности в гене *PTEN* приводит к активации mTOR-сигнального пути, ингибиторы mTOR-сигнального пути имеют клинический потенциал в лечении карциномы почки, ассоциированной синдромом Cowden



Хромофобная карцинома правой почки у 56-летнего больного синдромом Cowden У больного в анамнезе частичная тиреоидэктомия (2 раза) по поводу папиллярного рака щитовидной железы и назальная полипектомия Мать и сестра больного умерли от рака молочной железы в возрасте 42 лет и 38 лет, соответственно У всех троих детей больного было обнаружено расстройство аутистического спектра и микроцефалия Сын и брат больного подверглись тотальной тиреоидэктомии При генетическом тестировании была обнаружена мутация в экзоне 3 гена *PTEN* (с 176C>G) Данная мутация была выявлена у всех детей больного, брата и племянника Доступно по лицензии CC BY 4.0 Grubb S L. et al *J Med Case Reports*, 2018, 12 353-358

BAP1 протеин участвует в *гомологической рекомбинации*, благодаря которой чинятся двухцепочечные разрывы в ДНК Клетки с гетерозиготной мутацией в гене *BAP1* имеют низкую способность восстанавливать дефекты в ДНК посредством гомологической рекомбинации и осуществлять апоптоз после повреждения воздействием абсцесса, ультрафиолетового излучения и irradiation

Так же, как синдром Li-Fraumeni, наследственная мутация в гене *BAP1* характеризуется высокой пенетрантностью и развитием одной или больше опухолей в течение жизни больных

BAP1-синдром предрасположенности к опухолям (BAP1-TPDS BAP1 tumor predisposition syndrome) развивается в результате наследственных мутаций в гене *BAP1* (3p21.1). Ген *BAP1* обеспечивает инструкцией при синтезе протеина, так называемого карбоксил-терминал гидроксильный BAP1 (сокращенно BAP1), который функционирует как деубиквитиназа. Ферменты, имеющие активность деубиквитиназы, убирают молекулу убиквитина от некоторых протеинов, наличие которого влияет на функцию протеина и его взаимодействие с другими белками (см. глава 3). Следует сказать, что белок BAP1 функционирует как супрессор опухолевого роста, по непонятным механизмам. Данный синдром наследуется по аутосомно доминантному типу и характеризуется большим риском развития некоторых доброкачественных (Spitz невус) и злокачественных новообразований (злокачественной мезотелиомы, рака почки, холангиокарциномы, меланомы кожи, меланомы сетчатки глаза, базальноклеточного рака кожи). У лиц с данным синдромом развивается более чем одна первичная опухоль. Ренальная карцинома при данном синдроме наблюдается в виде семейного светлоклеточного рака почки. Злокачественные опухоли, сопровождающие данный синдром, характеризуются более агрессивным клиническим течением.

Наследственные мутации в гене CHEK2 (checkpoint kinase-2, 22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей: рака молочной железы (в том числе у мужчин), толстого кишечника, предстательной железы, а также других карцином (тип наследования – аутосомно-доминантный). Указанный ген является важным компонентом в восстановлении дефектов в ДНК.

Наследственные мутации в гене *CHEK2* ответственны за 5% семейного рака молочной железы, за 9% двустороннего рака молочной железы, за 18% наследственного рака молочной железы и толстого кишечника, за 4% рака предстательной железы. При наследственных мутациях в данном гене риск развития светлоклеточного рака почки в 2 раза выше. Следует отметить, что при наследственных мутациях в гене *CHEK2* для рака почки (как и для рака толстого кишечника) характерна миссенс-мутация (а не мутация с усечением).

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака почки

- злокачественные опухоли в семейном анамнезе
- пожилой возраст
- высокий рост
- избыточная масса тела
- гипертония в анамнезе
- длительный прием диуретиков в анамнезе
- диализ по поводу хронических заболеваний почек в

Farley M N et al (2013) сообщает о множественных кистах и карциномах левой почки у 46-летнего больного с наследственной мутацией в гене *BAP1*. Больной подвергся первой резекции левой почки. Патологическое исследование выявило 2 очага солидной светлоклеточной карциномы размерами 3,0 см и 1,5 см (градация 3 по Fuhrman) и атипичную кисту со светлоклеточным эпителиальным покрытием. Спустя 8 лет (в возрасте 54 лет) у больного были обнаружены рак и кисты левой почки, по поводу чего больной подвергся второй резекции левой почки. Патологическое исследование выявило солидную светлоклеточную карциному размером 3,5 см (градация 2 по Fuhrman) и 3 кисты с атипичными светлоклеточными клетками. В возрасте 58 лет больной подвергся третьей резекции левой почки по поводу 4 очагов светлоклеточной карциномы (градация 3 по Fuhrman в 3-х очагах, градация 2 – в одном).

Следует отметить, что у больного в анамнезе правосторонняя нефрэктомия (в возрасте 44 лет) по поводу рака почки. При патологическом исследовании были обнаружены солидная светлоклеточная карцинома (градация 3 по Fuhrman) размером 8,0 см и 3 кисты маленького размера со светлоклеточной карциномой.

анамнезе

- сахарный диабет в анамнезе
- болезнь *Parkinson* в анамнезе
- продолжительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе
- продолжительный прием статинов в анамнезе
- пересадка солидного органа в анамнезе
- аутоиммунные заболевания в анамнезе
- гипертония в анамнезе
- этническая принадлежность

Риск рака почки выше у лиц с *карциномой легкого* в анамнезе, с раком предстательной железы в анамнезе у отца, с карциномой щитовидной железы, раком яичка, ГМКР головы и шеи, меланомой и лимфомой non-Hodgkin в анамнезе у братьев или сестер. Не исключается, что данный риск связан с возможными наследственно-генетическими мутациями, в онкологический спектр которых входят упомянутые опухоли.

Риск развития рака почки повышается параллельно с *повышением* возраста. Заболеваемость раком почки повышается неуклонно, начиная с 40-44 лет, кругом с 65-69 лет. Как упомянуто выше, 36% случаев рака почки в Великобритании обнаруживается в возрасте >75 лет.

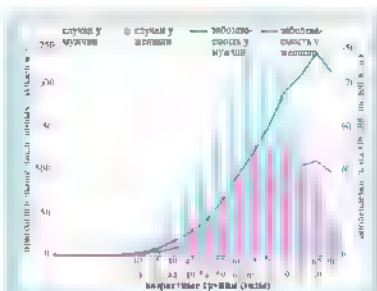
По данным, риск рака почки повышается на 23% на каждые 5 см *прироста в росте*.

Избыточная масса тела ассоциируется с высоким риском развития рака почки (см. выше).

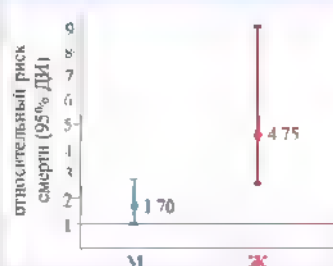
Риск рака почки на 60-90% выше у лиц с *артериальной гипертензией*. Теоретически данная ассоциация объясняется разными механизмами. Возможно, это связано с тем, что артериальная гипертензия ассоциируется с хронической ренальной гипоксией, которая активирует *индуцированные гипоксией факторы* (как при мутациях в генах *VHL* и *HIF*), играющие роль в онкогенезе (см. выше). Кроме того, гипертензия сопровождается оксидативным стрессом и липидной пероксидацией, что предположительно играет роль в развитии рака почки. Возможно, это связано и с тем, что хроническая почечная недостаточность, сопровождающая гипертензию, является самостоятельным фактором риска для развития рака почки. Есть также предположение, что данная ассоциация связана с тем, что рак почки сам является причиной гипертензии, а не наоборот.

Риск развития рака почки на 55-100% выше у лиц, в анамнезе у которых *длительный прием диуретиков*. Не исключается, что это связано с сопутствующей гипертензией, по поводу чего чаще используют диуретики.

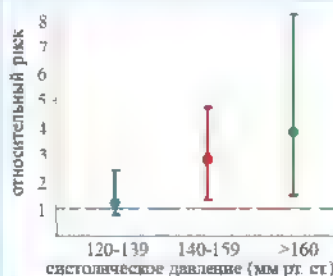
Риск развития рака почки в 3-4 раза выше у лиц с терминальной стадией хронических заболеваний почек, которые получают *диализ*, и этот риск повышается по мере повышения продолжительности истории диализа. Не исклю-



Заболеваемость раком почки у взрослых в Великобритании в 2013-2015 гг. в зависимости от возраста. На основании графика, составленного Cancer Research UK.



Изображения, иллюстрирующие ассоциацию между избыточной массой тела (>35 кг/м², соответственно) и риском смерти от рака желчного пузыря у мужчин (М) и у женщин (Ж). Согласно данным Calle EE et al (2003).



Риск рака почки у корейских мужчин в зависимости от уровня систолического давления. Согласно данным Choi MY et al (2005).

чается, что это связано с более интенсивным и регулярным исследованием больных, благодаря чему рак почки обнаруживается чаще

По данным, риск развития рака почки на 40% выше у лиц с *сахарным диабетом*

Риск развития рака почки на 16% выше у мужчин с болезнью *Parkinson*. Данная ассоциация не наблюдается у женщин

Риск развития рака почки примерно на 40% выше у лиц, в анамнезе у которых продолжительный прием *нестероидных противовоспалительных препаратов*. Риск рака почки примерно на 30% выше у лиц, в анамнезе у которых продолжительное употребление парацетамола. Полученные данные о роли длительного приема аспирина в этом контексте противоречивы

По данным, *длительный прием статинов* ассоциируется с повышением риска развития рака почки примерно в 1,6 раза.

Риск рака почки в 5-7 раз выше у лиц с *трансплантацией солидного органа в анамнезе*. Риск наиболее высок после пересадки почки. Последний факт, вероятно, связан с хроническими заболеваниями почек, наличие которых самостоятельно повышает данный риск.

Риск рака почки значительно выше у лиц с *определенными аутоиммунными заболеваниями в анамнезе* с болезнью *Stoll*, ревматоидным артритом. Риск также выше у больных саркоидозом

Риск рака почки примерно на 35% выше у женщин с *гистерэктомией в анамнезе*. Данный риск объясняется применением *гормоназаместительной терапии* у соответствующих лиц

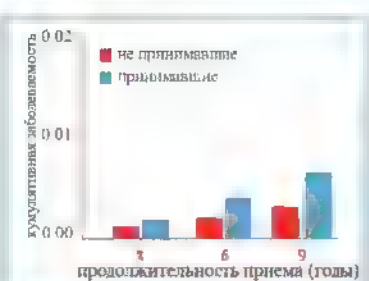
Показатели заболеваемости раком почки разные в *разных этнических группах*. В США заболеваемость раком почки у светлокотых мужчин на 10-90% и на 30-110% выше по отношению к афроамериканским и азиатским мужчинам, соответственно. Заболеваемость у светлокотых женщин на 10-90% и 60-300% выше по сравнению с женщинами соответствующих упомянутых этнических групп

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака почки

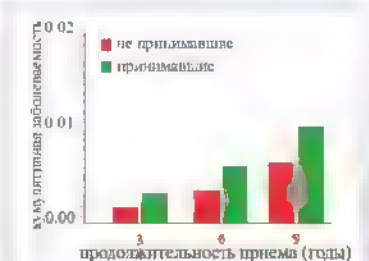
- высокая физическая активность
- регулярный прием умеренного количества алкоголя

Риск рака почки на 20-25% ниже у людей с *высокой физической активностью*

По данным, прием алкоголя до 3 единиц (<30 гр.) в день может снизить риск рака почки на 20%.



Риск развития рака почки у людей, принимавших аспирин, в зависимости от продолжительности его приема. Согласно данным Kang M. et al (2018)



Риск развития рака почки у людей, принимавших статины, в зависимости от продолжительности приема данных препаратов. Согласно данным Kang M. et al. (2018)

Пути снижения риска развития рака почки

Как упомянуто выше, примерно 42% (47% у мужчин, 34% у женщин) случаев рака почки связано с образом жизни. Это говорит о том, что два из пяти случаев рака почки возможно предупредить, ведя соответствующий образ жизни, который может предотвращать контакт с канцерогенными факторами. Таким образом, для предотвращения риска для развития рака почки следует соблюдать следующие меры:

- не начинать курение некурящим людям и бросить курящим,
- артериальное давление сохранять в норме,
- сохранять массу тела в норме,
- соблюдать сбалансированную, богатую фруктами и овощами диету,
- вести физически активный образ жизни,
- по возможности воздерживаться от частого применения болеутоляющих препаратов,
- по возможности не заниматься той профессией, которая повышает риск данного рака (работа, связанная с печатными и сварочными процессами, красками, батареями и т.д.) и обеспечивает контакт с канцерогенными веществами (мышьяком, кадмием и их соединениями),
- рекомендуется проходить регулярные обследования у специалистов лицам, имеющим рак почки в семейном анамнезе, начиная с возраста 40 лет. Лицам с подтвержденными наследственными расстройствами, в онкологический спектр которых входит и рак почки, проходить обследования с более раннего возраста

ГЛАВА

30

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря составляет 3% всех злокачественных новообразований по всему миру (5,9% в ЕС). Данный рак занимает 11-е место среди всех злокачественных опухолей (за исключением рака кожи) по всему миру. Один из каждых 39 мужчин и одна из каждых 110 женщин имеет риск развития рака мочевого пузыря в течение своей жизни. В 2020 году в мире было зарегистрировано 573.278 (в 2012 г. – около 429.000) новых случаев рака мочевого пузыря (157.484 в ЕС). Показатель заболеваемости составляет 17,7 и 19,5 новых случаев на 100.000 населения в год в Европе и в Северной Америке, соответственно.

Рак мочевого пузыря в 4 раза чаще встречается у мужчин по сравнению с женщинами. 90% случаев рака мочевого пузыря наблюдается в возрасте старше 55 лет, больше половины (55-60%) случаев – в возрасте 75 лет и старше. Данный рак редко наблюдается в возрасте 40-50 лет. Самая высокая заболеваемость наблюдается у людей старше 90 лет. В последние 3 десятилетия заболеваемость раком мочевого пузыря снизилась на 38% (на 42% – у мужчин, на 38% у женщин) в развитых странах.

Наивысший показатель заболеваемости раком мочевого пузыря наблюдается в Северной Америке (рак мочевого пузыря занимает 4-е место среди всех злокачественных опухолей у мужчин), в Западной и Южной Европе и в Северной Африке, низкий показатель заболеваемости в Восточной Европе, Азии и в Западной и Центральной Африке. Риск данного рака выше у светлокожих людей в сравнении с темнокожими (в 2-4 раза), латиноамериканцами и азиатами. Рак мочевого пузыря чаще наблюдается в бедных регионах. Заболеваемость наиболее высокая среди городского (особенно индустриализированного) населения.

Рак мочевого пузыря наблюдается в основном в нижеследующих патогистологических вариантах:

- переходный клеточный рак,
- плоскоклеточный рак,
- аденокарцинома,
- мелкоклеточная карцинома.

В западных странах рак мочевого пузыря в 80-90% случаев наблюдается в варианте *переходно-клеточного рака*.

В странах, где существует эндемия шистосомоза, рак мочевого пузыря наблюдается в основном в варианте *плоскоклеточной карциномы*.

Аденокарцинома мочевого пузыря, редко наблюдающаяся карцинома, исходит из клеток остаточных элементов эмбрионального уростуса.

В Египте, где эндемическая зона шистосомоза (*Schistosoma haematobium*), до анти-бильгарциальной кампании (до 1930 г.) рак мочевого пузыря составлял 31% всех случаев злокачественных опухолей, а в последнее время 12%.

Рак мочевого пузыря вызывает серьезное бремя в финансовой структуре общества. По данным, расходы, связанные с раком мочевого пузыря, в Европе составили 4,9 млрд евро в 2012 г.

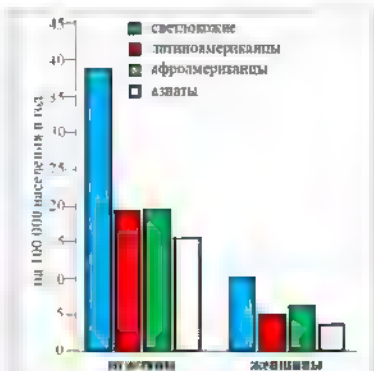
В развитых странах примерно 25% случаев рака мочевого пузыря обнаруживается в запущенной стадии. В 2020 году по всему миру было зарегистрировано 212.536 (в 2012 г. – около 165.000) случаев смерти от рака мочевого пузыря (49 185 – в ЕС), что составило 2,1% всех случаев смерти от злокачественных заболеваний. В последние 3 десятилетия смертность от данного рака снизилась на 21% (на 31% – у мужчин, на 11% – у женщин) в развитых странах, в частности в Северной Америке, в Южной и Западной Европе.

Факторы риска для развития рака мочевого пузыря

курение

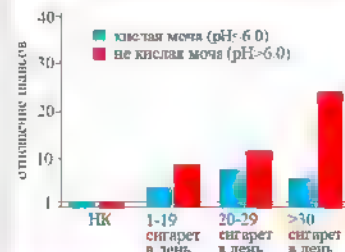
- подвержение воздействию определенных химических соединений, связанных с определенными профессиями
- подвержение воздействию факторов, связанных с определенными отраслями промышленности
- работа, связанная с красками
- подвержение воздействию азокрасителей
- работа, связанная с минеральным маслом
- подвержение воздействию полициклических ароматических углеводородов
- подвержение воздействию 4,4-метилена-бис (2-хлоранилина)
- подвержение воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка
- подвержение воздействию трихлорэтилена и тетрахлорэтилена
- получение лечения с хлорнафтином и циклофосфамидом
- подвержение воздействию ионизирующего излучения
- регулярное употребление горячего mate (hot mate)
- употребление растений, содержащих аристоклиевую кислоту
- заражение HPV

Курение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Курение является одним из основных факторов риска развития рака для мочевого пузыря, и примерно 38% (50% у мужчин, 25% у женщин) случаев рака мочевого пузыря связывается с курением. Риск повышается параллельно с увеличением числа выкуренных сигарет в день и продолжительности стажа курения. Риск данного рака в 2–4 раза выше у ныне курящих по отношению к некурящим никогда. Риск данной карциномы на 80% ниже у лиц, бросивших курить 25 лет назад по сравнению с ныне курящими. Роль курения в развитии данного рака связывается с существующими в составе сигаретного дыма канцерогенными химическими соединениями, такими как полициклические ароматические углеводороды, 2-нафтиламин, нитрозамины и 4-аминобифенил.



Показатели заболеваемости (стандартизированные по возрасту) раком мочевого пузыря у представителей разных рас в США в 2012-2016 гг., по данным SEER (seer.cancer.gov)

Самый высокий показатель заболеваемости раком мочевого пузыря у мужчин наблюдается в Бельгии, Ливане, Турции, Армении и на Мальте (соответственно, 31, 29, 1, 28, 7, 27, 3 и 26,9 на 100 000 мужчин в год), у женщин – в Венгрии, Дании, Норвегии, Бельгии и на Мальте (соответственно, 7, 4, 7, 6, 4, 6, 2 и 6,2 на 100 000 женщин в год).



Изображение, иллюстрирующее риск развития рака мочевого пузыря в зависимости от интенсивности курения у лиц с кислой и некислой мочой. Согласно данным Aigueil J. et al., (2011)

Курение опиума повышает риск развития рака мочевого пузыря (в 4 раза), как и курение табака, скорее всего, по тем же механизмам.

5-6% случаев рака мочевого пузыря связывается с определенными химическими соединениями, связанными с определенными профессиями (см. ниже). Одним из сильных канцерогенов для мочевого пузыря являются *ароматические амины*. Ароматические амины используются в производстве красок, резиновых изделий и текстиля. Они также могут находиться в составе пестицидов. Работа в производстве *аурамина* (красителя желтого цвета) и *фуксина* (красителя пурпурно-красного цвета); подвержение воздействию *аминобифенила* (используется в производстве азокрасителей), *бензидина* (до 70-х годов XX века широко применялся в производстве азокрасителей, в медицине используется для реакции Греггера), *2-нафтиламина* (раньше использовался в производстве азокрасителей) и *орто-толуидина* (несмотря на запрет в западных странах, все еще применяется в некоторых странах мира в производстве красителей) классифицируются МАИЗО как причины рака мочевого пузыря.

Работа в резиновой промышленности классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. У лиц данной профессии риск рака мочевого пузыря примерно на 30% выше по отношению к общему населению. Риск рака мочевого пузыря также выше (примерно на 30%) у лиц, работающих в производстве кожных изделий.

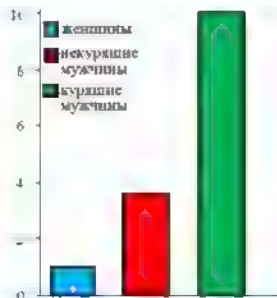
Работа на текстильных и кожаных фабриках классифицируется МАИЗО как возможная причина рака мочевого пузыря. У лиц, работающих в данной отрасли, риск рака мочевого пузыря на 30% выше по отношению к общему населению.

Работа в производстве анилиновых красок считается одной из возможных причин рака мочевого пузыря.

Работа в алюминиевой индустрии классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Работа в данной отрасли повышает риск развития рака мочевого пузыря в 2,4 раза. Повышение риска рака мочевого пузыря у соответствующих рабочих связывается с подвержением воздействию полициклических ароматических углеводородов и бенз(о)пирена, которые образуются при горении топлива, используемых для плавления.

Профессия художника и маляра классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Риск рака мочевого пузыря примерно на 30% выше у художников по сравнению с общим населением. Приблизительно 1% случаев рака мочевого пузыря у мужчин и 0,1% у женщин связываются с данными профессиями.

Работа в парикмахерской классифицируется МАИЗО как возможная причина рака мочевого пузыря. У лиц, работающих в парикмахерской, риск рака мочевого пузыря на 30-35% выше по отношению к общему населению. 0,1% случаев рака у мужчин и 0,3% у женщин в Великобритании связывается с работой в парикмахерской и женском салоне.



Изображение, иллюстрирующее соотношение рисков для рака мочевого пузыря у женщин, у некурящих и курящих мужчин, по данным исследований.

По данным, подвержение воздействию 4-аминобифенила в связи с особенностью профессии повышает риск развития рака мочевого пузыря в 5-10 раз, бензидина – в 35 раз.

2-нафтиламин классифицируется МАИЗО в 1-й группе канцерогенных агентов (группа агентов с доказанной канцерогенностью). 2-нафтиламин использовался как промежуточное звено в индустрии красок и как антиоксидант в производстве резины. Из-за сильной канцерогенности производство и применение данного вещества были запрещены в 1938 г. в Швейцарии, в 1952 г. в Великобритании, в 1960 г. в Италии, в 1972 г. в Японии и в 1998 г. в Европейском Союзе. Есть данные о том, что подвержение воздействию данного вещества, связанного с его производством и применением, повышает риск развития рака мочевого пузыря в 200 раз. В настоящее время люди в основном подвергаются воздействию 2-нафтиламина, не связанного с его производством и применением, в составе сигаретного дыма.

По данным, у лиц, применявших перманентные красители для волос как минимум один раз в месяц в течение одного года и дольше, риск развития рака мочевого пузыря повышается в 2 раза, в течение 15 лет и больше примерно в 3 раза. У парикмахеров со стажем 10 лет и больше риск развития рака мочевого пузыря выше в 6 раз.

Подвержение воздействию азокрасителей считается одной из причин рака мочевого пузыря. Азокрасители применяются как пищевые красители (E102, E110, E122, E124, E151) в производстве широкого спектра пищевых продуктов – различных газированных, безалкогольных и спиртных напитков, соков, горячих шоколадов, ароматизированных молочных напитков, йогуртов, кисломолочной продукции, мороженого, молочных десертов, маргаринов, хлебобулочных и кондитерских изделий (тортов, пирожных, конфет, пудингов), макаронных изделий, сладостей, сухариков, сиропов, джемов, мармеладов, десертов, желе, пюре и супов быстрого приготовления, горчицы, консервированных овощей и фруктов, чипсов, приправ, соусов, полуфабрикатов, съедобных оболочек колбас и сыров, соленых закусок, рыбных консервов, изделий из рыбы и морепродуктов. В основном его используют для придания желтого, оранжевого, карамельного и шоколадного цвета. Следует отметить, что некоторые страны (США, Канада, Норвегия, Финляндия, Япония и др.) отказались от использования азокрасителей в производстве пищевых продуктов. Азокрасители, кроме того, применяются в производстве косметических средств и красителей волос (см. выше). Таким образом, азокрасители являются самыми распространенными канцерогенами для рака мочевого пузыря.

Подвержение воздействию минерального масла считается одной из возможных причин рака мочевого пузыря. Риск развития данного рака примерно на 25% выше у механиков, что связывается с подвержением воздействию минерального масла и полициклических ароматических углеводородов. Примерно 4% случаев рака мочевого пузыря у мужчин и 0,7% у женщин в Великобритании связывается с подвержением воздействию минерального масла.

Подвержение воздействию полициклических ароматических углеводородов, связанное с особенностями профессии, считается одной из причин рака мочевого пузыря. Полициклические ароматические углеводороды образуются при горении ископаемых и других углеродосодержащих топлив, таких как дрова, уголь, природный газ, жидкие горючие и т.д. У рабочих в индустрии алюминия, железа, стали, где широко используются вышеупомянутые топлива, риск рака мочевого пузыря на 30% выше по отношению к общему населению. Примерно 0,1% случаев рака мочевого пузыря у мужчин и 0,04% у женщин связывается с подвержением воздействию полициклических ароматических углеводородов. В связи с данными фактором риск развития рака мочевого пузыря также высок (примерно на 10%) у профессиональных шоферов и рабочих железнодорожников.

По данным, умеренное или хроническое подвержение воздействию 4,4'-метилена бис (2-хлоранилина) повышает риск развития рака мочевого пузыря. Данное химическое соединение ((4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) МВХА)

Ароматические амины и азосоединения элиминируются из организма после конъюгации с уридил-дифосфоглюкуроновой кислотой (с помощью энзима УДФ-глюкуронилтрансферазы). После конъюгации они превращаются в водорастворимые формы, что экскретируется через почки в составе мочи. Существовавший в просвете мочевого пузыря *этим метаболитом* расщепляет конъюгированные соединения и образует активный канцероген *аминафенил*. Аминафенол, как эти циклические ароматические углеводороды, повреждает ДНК (путем соединения с гуанином) и ретротрансдукция мочевого пузыря тем самым приводит к канцерогенезу и развитию рака. Существовавший в сигаретном дыму 2-нафтиламины тоже по подобному механизму способствует развитию рака мочевого пузыря.

Канцерогенные факторы для рака мочевого пузыря, связанные с профессией, впервые привлекли внимания врачей еще в конце XIX и начале XX века, когда и было сообщено о том, что необычная высокая заболеваемость данной карциномой наблюдается у рабочих, занятых в сфере индустрии и промышленности, особенно в промышленности резины. По данным, факторы, связанные с профессией и способствующие развитию рака мочевого пузыря, составляют вторую (25%) после курения причину рака мочевого пузыря. Данная группа факторов включает в себя большой арсенал химических соединений, поступающих в организм дыханием (респираторным путем) или контактом с кожей (через кожу). Заболеваемость раком мочевого пузыря, связанная с профессиональными факторами, имеет своеобразные особенности: 1) существует прямая ассоциация между риском развития рака и стажем работы, 2) средний интервал времени от первого подвержения воздействию профессиональных факторов до развития рака составляет 25 лет (12-41 год), 3) риск наиболее высок у людей, подвергавшихся воздействию профессиональных факторов в возрасте <15 лет, 4) риск высок у людей с определенными уязвимыми генами полиморфизмами, 5) по мере продления времени от последнего подвержения воздействию профессиональных факторов снижается риск развития рака.

по строению близко к бензидину, который является канцерогеном для уротелиоцитов мочевого пузыря. МВОСА используется в производстве полиуретановых продуктов, в том числе полиуретановых пен и губок. Пыль МВОСА абсорбируется через кожу и поступает в организм через дыхание.

Подвержение воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Наличие мышьяка в составе питьевой воды МАИЗО и МФИЗО классифицируют как возможную причину рака мочевого пузыря. Концентрация мышьяка больше 10 мкг/л в питьевой воде в 1,5-2 раза повышает риск развития рака мочевого пузыря. Более высокие концентрации способны повышать риск еще выше. Человек подвергается воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка при контакте с пестицидами. Есть данные о том, что мышьяк подвергает мутации ген *TP53* в уротелиоцитах. По данным, 20 лет непрерывного потребления воды, загрязненной мышьяком, повышает риск развития рака мочевого пузыря в 4-5 раз.

Подвержение воздействию трихлорэтилена классифицируется МАИЗО как одна из причин, подвержение воздействию тетрахлорэтилена как одна из вероятных причин рака мочевого пузыря. Трихлорэтилен — это летучее вещество, которое использовалось для ингаляционного наркоза с 1930 г. по 1970 г. Данное средство заменил хлороформ в качестве препарата ингаляционного наркоза, но после 1960 г. оно было заменено галотаном, который был признан более эффективным препаратом. До 1950 г. трихлорэтилен был использован в химической чистке, но потом был заменен тетрахлорэтиленом. В промышленности трихлорэтилен — это отличное средство для чистки металлов от органических соединений, смазочных материалов и масел. Тетрахлорэтилен используется в химической чистке, и ежегодно производится больше млн тонн данного средства. Поэтому тетрахлорэтилен является очень распространенным загрязняющим веществом, воздействию которого подвергается много людей.

Получение лечения хлорнафазинам и циклофосфамидом классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Хлорнафазин был использован до 1960 г. в лечении лимфомы Hodgkin. Циклофосфамид является алкилирующим препаратом, который входит в схему лечения многих злокачественных опухолей. Повышение риска рака мочевого пузыря связывается с тем, что его метаболит *акролеин* имеет высокую токсичность и его канцерогенность по отношению к слизистой оболочке мочевого пузыря.

Подвержение воздействию ионизирующего излучения (рентгеновского и гамма-излучения) классифицируется МАИЗО как одна из причин рака мочевого пузыря. Примерно 3% случаев рака мочевого пузыря связывается с

Мышьяк представляет собой металлоидный химический элемент и находится в природе — в воздухе, почве и воде в состоянии органических и неорганических соединений (см. глава 31). Органические соединения мышьяка нетоксичны, но неорганические — очень токсичны. В некоторых географических регионах мира (в Китае, Индии, Бангладеш, Венгрии) неорганические соединения мышьяка находятся в воде и поверхностных слоях почвы в высоких концентрациях. Есть достаточно достоверных данных о том, что концентрация мышьяка в питьевой воде в пределах 300-500 мкг/л самостоятельно ассоциируется с повышением (более чем в 6 раз) риска развития рака мочевого пузыря. Концентрация мышьяка в питьевой воде ниже 200 мкг/л особенно повышает данный риск для курильщиков. По данным, мышьяк обладает цитотоксической и генотоксической активностью, а также имеет ингибирующий эффект на ферменты с антиоксидантной функцией.

Уровень риска для развития рака мочевого пузыря у больных, получивших лечение циклофосфамидом, зависит от кумулятивной дозы данного препарата.

У больных, получивших лечение циклофосфамидом в кумулятивной дозе 20-49 г, риск развития рака мочевого пузыря выше в 6-7 раз, а кумулятивной дозе 50 г и больше — в 13-14 раз. Следует отметить, что риск развития рака почки не повышается после лечения циклофосфамидом.

Как известно, лечение циклофосфамидом является «золотым» стандартом для гранулематоза Wegener. У больных гранулематозом Wegener, получивших соответствующее лечение в течение одного года, риск развития рака мочевого пузыря повышается в 8 раз. В целом, 10% больных гранулематозом Wegener развивают рак мочевого пузыря благодаря лечению циклофосфамидом.

ионизирующим излучением, особенно диагностическим излучением. Иррадиация тазовой области повышает риск развития рака мочевого пузыря в 4 раза

Есть данные о том, что регулярное употребление горячего мате (*yerba maté*) повышает риск развития рака мочевого пузыря (см. глава 11). Роль данного фактора в повышении риска развития рака мочевого пузыря объясняется тем, что *yerba maté* содержит полициклические ароматические углеводороды. Так, по данным исследований, в обработанных листьях *yerba maté* и в моче людей, употребляющих мате, обнаруживается высокая концентрация полициклических ароматических углеводородов. Несмотря на вышесказанное, роль данного фактора в повышении риска развития рака мочевого пузыря характеризуется противоречием

Употребление растений, содержащих аристолохиевую кислоту, классифицируется МАИЗО как одна из причин рака почечной лоханки и мочевых протоков. Растения, содержащие аристолохиевую кислоту, которые используются в традиционной китайской медицине, повышают риск для уротелиального рака мочевого пузыря, в том числе рака мочевого пузыря. Данное вещество содержится в растениях из семейства *Aristolochiaceae* (*Asarum splendens*, *Aristolochia fangchi*, *Aristolochia clematitis* и др.), которые используются в традиционной китайской медицине (см. глава 29). Несмотря на запрет его применения, данные растения все еще используются в Китае как лекарственный препарат для похудения и для лечения ревматизма и менструальных нарушений

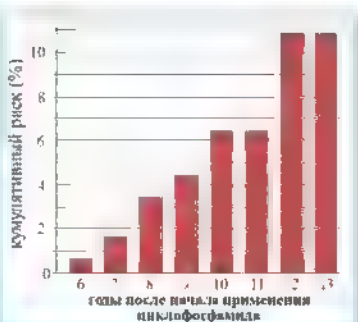
Роль заражения НРV-инфекцией в развитии аногенитального рака, орофарингеальной карциномы и рака кожи подтверждена достаточно надежно. Есть данные о том, что, кроме упомянутых злокачественных опухолей, НРV также играет роль в развитии рака мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря в 2-8 раз чаще наблюдается у людей, зараженных НРV-инфекцией. Предполагается, что в развитии рака мочевого пузыря особенную роль играет НРV 16

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака мочевого пузыря

шистосомоз

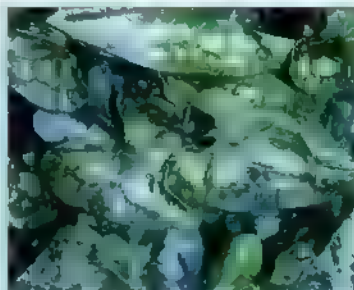
уротелиальная папиллома мочевого пузыря

МАИЗО классифицирует шистосомоз (возбудитель заболевания паразит-трематод *Schistosoma haematobium*) как одну из причин рака мочевого пузыря. Шистосомоз представляет собой третье, после малярии и гельминтозов, самое распространенное губительное тропическое заболевание, которое является огромной причиной заболеваемости и смерти в странах Африки, Ближнего Востока и Азии, в



Кумулятивный риск развития рака мочевого пузыря у больных лимфомой non-Hodgkin в зависимости от продолжительности времени после получения лечения циклофосфамидом. Согласно данным Pedersen, Bjergerud J et al. (1988)

Напиток горячее мате очень популярен в Южной Америке, в частности в Уругвае и Аргентине. В упомянутых странах данный напиток считается очень полезным, богатым витаминами и другими нутриентами напитком.



Растение *Asarum splendens* (китайский wild ginger) из семейства *Aristolochiaceae*, которое широко применяется в традиционной китайской медицине

странах бассейна Карибского моря. Примерно 207 млн людей в мире заражены шистосомозом и приблизительно 200 000 случаев смерти в год приписывается данному заболеванию. Больше 40% больных раком мочевого пузыря в странах тропической Африки, в Египте, Судане и Йемене имеют шистосомоз. Роль шистосомоза в развитии рака мочевого пузыря объясняется тем, что антигены, выделяемые из яиц паразита, отложенных в ткани стенки мочевого пузыря, вызывают гранулематозную реакцию в стенке данного органа – шистосомальный цистит, что в дальнейшем может способствовать развитию плоскоклеточной карциномы мочевого пузыря.

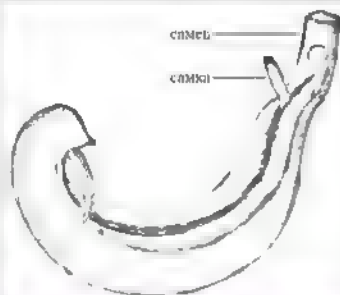
Уротелиальная (переходно-клеточная) папиллома мочевого пузыря представляет собой редкое (составляет <1% опухолей мочевого пузыря) доброкачественное новообразование и в основном обнаруживается у молодых людей (средний возраст 46 лет), в 2/3 случаев – у мужчин. Данные опухоли делят общие этиологические факторы с раком мочевого пузыря. Часто (85-90%) уротелиальная папиллома мочевого пузыря развивается *de novo*, иногда у лиц с раком мочевого пузыря в анамнезе. Несмотря на доброкачественное клиническое течение, нередко (в 10-30% случаев) рецидивирует, иногда (в 4-7% случаев) даже может перерождаться в уротелиальную карциному.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака мочевого пузыря

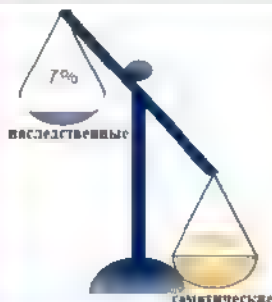
Рак мочевого пузыря в анамнезе у родственников первой степени повышает риск развития данной карциномы. Следует отметить, что повышение риска рака мочевого пузыря в таком случае объясняется скорее всего общими факторами окружающей среды, нежели генетическими факторами. Риск развития рака мочевого пузыря также выше у супругов больных данным раком. Несмотря на это, при некоторых генетических синдромах, наряду с другими опухолями, выше и риск развития рака мочевого пузыря. К упомянутым генетическим синдромам относятся следующее расстройство:

- наследственная ретинобластома
- болезнь Cowden
- синдром Lynch
- синдром MUTYH-ассоциированного полипоза
- синдром Costello
- анемия Fanconi

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *RBI* (13q14.2), который является геном-супрессором опухолевого роста. При данном генетическом расстройстве, наряду с ретинобластомой,



Схематическое изображение гелиминта *Schistosoma haematobium*, размером 8-10 мм. Самец, носитель самку в гинекофорическом канале.



Соотношение соматических и наследственных случаев рака мочевого пузыря

Больные наследственной ретинобластомой (в отличие от больных спорадической ретинобластомой) имеют очень высокий риск (в 50 раз выше) развития второй злокачественной опухоли, включая эпителиальные злокачественные опухоли (особенно рак легкого, рак мочевого пузыря) и меланому кожи в течение своей жизни.

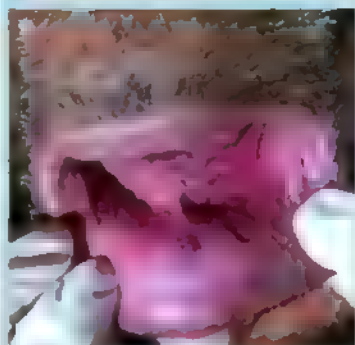
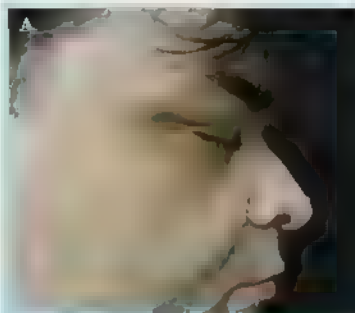
Риск смерти от злокачественных эпителиальных опухолей в 11 раз выше в возрасте 25-44 лет, в 3 раза выше – в возрасте 65-84 лет. У соответствующих больных возможно снизить риск карциномы путем ограничения контакта с разрушающими ДНК агентами – курением, радиотерапией и подверганием воздействию ультрафиолетового облучения.

очень высок риск развития других злокачественных опухолей (остеосаркомы, саркомы мягкой ткани, меланомы, лимфомы, рака легкого и др.), включая рак мочевого пузыря в течение жизни соответствующих больных (см.: глава 37). По данным, риск развития второй злокачественной опухоли при наследственной ретинобластоме в 9-11 раз выше по сравнению со случаями спорадической ретинобластомы. Кумулятивный риск развития второй злокачественной опухоли при наследственной ретинобластоме составляет примерно 70% в течение жизни соответствующих больных. В целом, риск развития рака мочевого пузыря у больных с наследственной ретинобластомой в 25-30 раз выше по отношению к больным со спорадической ретинобластомой в течение их жизни.

Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность 1 случай на 200 000 населения), которое развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев данного синдрома. Ген *PTEN* (*phosphatase and tensin*, другие названия данного гена – *MMAC1* или *TEP1*) обеспечивает инструкцией при синтезе собственного энзима, который действует как супрессор опухолевого роста и существует почти во всех тканях организма (см.: главы 17, 21). Синдром Cowden характеризуется множественными гамартомами – трихилеммомами в лицевой области (почти во всех случаях) и фибромами в слизистой ротовой полости, что придает вид буллы, и злокачественными опухолями (в основном раком молочной железы, щитовидной железы и тела матки). Наряду с вышеупомянутыми злокачественными опухолями при синдроме Cowden повышается и риск развития рака мочевого пузыря.

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных гетерозиготных (монокллевальных) мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR* (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (см.: глава 17, 25). В результате наследственных мутаций в указанных генах происходит микросателлитная нестабильность, что приводит к развитию злокачественных опухолей в определенных органах. Риск (кумулятивный риск) рака мочевого пузыря у лиц с синдромом Lynch к возрасту 70 лет составляет 7.5% у мужчин и 1.0% у женщин. Особенно высок риск развития рака мочевого пузыря и верхнего уринарного тракта при синдроме Lynch, вызванном мутациями *MSH2* (приблизительно 12.0% у мужчин).

Синдром MUTYH-ассоциированного полипоза (MUTYH-associated polyposis syndrome, MAP) представляет собой аутосомно-рецессивный синдром полипоза. Синдром



45-летний больной синдромом Cowden. Множественные мелкие узелки на коже лица (А и Б); В – узелки на слизистой оболочке нижней губы в виде «буллы». У больного тиреоидэктомия (результат гистологического анализа: множественная двусторонняя фолликулярная аденома и мультинодулярный зоб) в анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0: de Andrade F C et al. *J Syndromes*, 2015, 2 (2): 3-5.

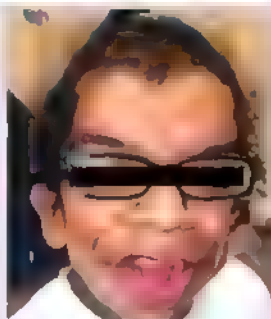
развивается в результате наследственных мутаций в гене *MUTYH* (1p34.1). Данный ген кодирует информацию об инструкции при синтезе энзима МУН-глюкозилазы, который участвует в восстановлении дефектов в ДНК. Упомянутый энзим корректирует особые ошибки, которые совершаются при репликации ДНК (см.: главы 17, 22). У больных с наследственными мутациями в гене *MUTYH* также выше риск для развития определенных экстраинтестинальных злокачественных опухолей (рака яичника, рака кожи и т.д.), наряду с раком толстого кишечника. Риск развития рака мочевого пузыря при данном синдроме выше в 7-19 раз. Средний возраст соответствующих больных при обнаружении рака мочевого пузыря составляет 61 год.

Синдром Costello развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *HRAS* (11p15.5), который характеризуется ментальными (интеллектуальной неспособностью) и физическими расстройствами (глубокими ладонными и подошвенными складками кожи, необычно гибкими суставами, характерными чертами лица, включая большой рот, сердечный порок в виде гипертрофической кардиомиопатии), которые охватывают много частей тела. Упомянутый ген обеспечивает инструкцией при синтезе протеина *HRAS*, который участвует в трансдукции экстрацеллюлярного сигнала о регуляции деления клеток в ядро клеток (см.: глава 44).

Начиная с раннего детства, больные синдромом Costello имеют выше риск развития доброкачественных (в виде периоральных и периаанальных папиллом) и злокачественных новообразований. Самой распространенной опухолью при синдроме Costello является рабдомиосаркома, которая сопровождается нейробластомой. Кроме того, у 14% больных данным синдромом развивается рак мочевого пузыря в возрасте <20 лет (в среднем 14 лет) несмотря на то, что всего 1-2% случаев данного рака наблюдается в возрасте <40 лет.

Анемия Fanconi представляет собой редкое (в среднем 1 случай на 160 000 новорожденных по всему миру) наследственное, генетически гетерогенное, рецессивное расстройство (анемия Fanconi, связанная с геном *RAD51C* – аутосомно-доминантное расстройство), которое развивается в результате наследственных мутаций в генах *FANCA* и характеризуется хромосомной непрочностью, множеством врожденных аномалий (радиальной аплазии, гиперпигментации кожи в виде “café-au-lait spots”, задержки роста, микрофталмией, мальформации почек), прогрессивной апластической анемией и высоким риском развития лейкомии и плоскоклеточных карцином различной локализации (см.: главы 5, 7, 11, 28). Анемия Fanconi (AF) характеризуется очень высоким риском (30-70%) развития солидных опухолей в молодом возрасте (к возрасту 45 лет), особенно плоскоклеточных карцином в специфических локализациях (в голове и

Биаллельная (гомозиготная или сложная гетерозиготная *состояния heterozygous*) мутация в гене *MUTYH* обнаруживается у 0.01-0.04% людей европеоидной расы, моноаллельная (гетерозиготная) – у 1-2%. Биаллельная мутация в данном гене ассоциируется с сильным повышением риска развития рака толстого кишечника (в 20-100 раз), рака мочевого пузыря (в 7-19 раз) и рака яичника (в 5-17 раз). Есть данные о том, что у людей с моноаллельной мутацией в гене *MUTYH* умеренно (в 2-3 раза) повышается риск развития рака толстого кишечника, рака желудка, рака молочной железы, рака тела матки и рака печени, если они являются родственниками человека с гетерозиготной мутацией в данном гене, имеющего в анамнезе рак толстого кишечника.



17-летняя больная синдромом Costello. У больного характерные для данного синдрома черты лица (выдавленная переносица, толстые губы) и редкие волосы. Диагноз синдрома Costello был поставлен на основании генетического анализа в возрасте 3 лет и была обнаружена мутация (G12S) в гене *HRAS*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Snibsonmark L. et al. *Case Rep Pediatr*, 2015, Article ID 934865.

В последние годы накопились много данных о том, что дисрегуляция своеобразного AF-сигнального пути играет роль не только в развитии злокачественных опухолей, ассоциированных с анемией Fanconi, но также и при спорадических случаях определенных опухолей (в том числе рака мочевого пузыря). Риск развития соответствующих злокачественных опухолей выше не только при наследственных гомозиготных мутациях в генах, ассоциированных с анемией (по данным, их 18), но и при гетерозиготных случаях у носителей одного мутированного гена.

шее, пищеводе и я на вульве) независимо от того, проведена ли трансплантация костного мозга или нет. Плоскоклеточный рак при данном расстройстве обнаруживается в среднем в возрасте 33 лет, что на 30-40 лет раньше, чем спорадическая плоскоклеточная карцинома. По данным, наряду с карциномами вышеуказанных органов, у больных анемией Fanconi выше и риск развития рака мочевого пузыря

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака мочевого пузыря

- злокачественные новообразования в анамнезе
- повреждение спинного мозга
- аутоиммунное состояние в анамнезе
- сахарный диабет
- продолжительный прием пиоглитазона в анамнезе
- пересадка органа в анамнезе
- избыточная масса тела
- употребление малого количества жидкостей

Риск рака мочевого пузыря выше у лиц с раком гор- тани, легкого, головы и шеи, яичка, шейки матки или почки в анамнезе. Такой повышенный риск связан или с общими канцерогенными факторами, или с отдаленным (поздним) влиянием проведенной радиотерапии или химиотерапии.

Риск рака мочевого пузыря также выше у лиц с повреждением спинного мозга. Примерно у 1% таких лиц с мочевым катетером развивается рак мочевого пузыря. Это связывается с сохранением мочевого катетера на длительный период, с инфекционными процессами и мочевыми камнями.

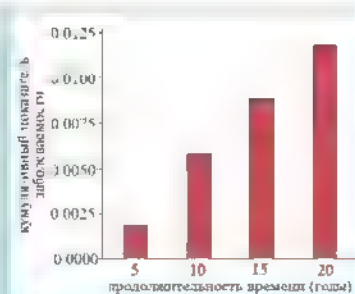
Риск рака мочевого пузыря примерно в 2 раза выше у лиц с красной волчанкой и болезнью Crohn, которые являются аутоиммунными заболеваниями.

Риск рака мочевого пузыря примерно в 3 раза выше у лиц после пересадки солидного органа (особенно почки).

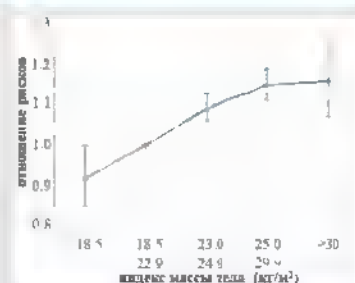
Риск рака мочевого пузыря выше у лиц с сахарным диабетом. Данный риск связывается с препаратами, которые употребляются при сахарном диабете. Пиоглитазон (Pioglitazone) - антидиабетический препарат классифицируется МАИЗО как возможная причина рака мочевого пузыря. Согласно Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, USA), прием пиоглитазона продолжительностью больше года повышает риск (примерно на 20-60%) для развития рака мочевого пузыря. Данная ассоциация не наблюдается у лиц, принимающих росиглитазон.

Риск рака мочевого пузыря на 10-14% выше у лиц с избыточной массой тела, на 14-35% выше у лиц с ожирением.

Показатель заболеваемости раком мочевого пузыря у больных с повреждением спинного мозга составляет примерно 70 новых случаев на 100 000 населения в год (риск выше в среднем в 6-7 раз). Латентный период (период между повреждением спинного мозга и обнаружением рака мочевого пузыря) составляет приблизительно 30 лет. Рак мочевого пузыря, развивающийся у больных с повреждением спинного мозга, характеризуется проявлением в более молодом возрасте и более агрессивным клиническим течением.



Кумулятивный показатель заболеваемости раком мочевого пузыря у реципиентов почечного трансплантата. Согласно данным Medani S et al (2014)



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между индексом массы тела и риском рака мочевого пузыря. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Choi J B et al. *Scient Reports*, 2018, 8, 947 954 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

Риск развития рака мочевого пузыря выше у лиц, употребляющих малое количество жидкостей, особенно воды. У таких лиц, в связи с тем, что мочевой пузырь заполняется реже, создается возможность для слизистой оболочки мочевого пузыря иметь контакт с канцерогенными факторами дольше и в более высокой концентрации.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака мочевого пузыря

- высокая физическая активность
- роды в анамнезе
- позднее менархе
- поздняя менопауза
- нормальный и высокий уровень селена в крови
- нормальный и высокий уровень витамина D в крови
- употребление большого количества жидкости
- употребление достаточного количества овощей и фруктов
- продолжительный прием метформина в анамнезе
- болезнь Parkinson в анамнезе

Высокая физическая активность ассоциируется с понижением риска рака мочевого пузыря на 15%. Это, скорее всего, связано с тем, что физическая активность снижает массу тела, а, как упомянуто выше, избыточная масса тела характеризуется повышением риска данного рака.

По непонятным механизмам, у роженивших женщин риск рака мочевого пузыря примерно на 30% ниже в сравнении с нерожавшими.

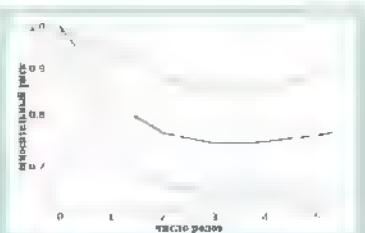
По непонятным механизмам, позднее менархе и поздняя менопауза ассоциируются с пониженным риском рака мочевого пузыря (примерно на 40% и 50%, соответственно).

Нормальный или высокий уровень селена в крови (или в ногте большого пальца ног) ассоциируется с пониженным риском развития рака мочевого пузыря на 40%.

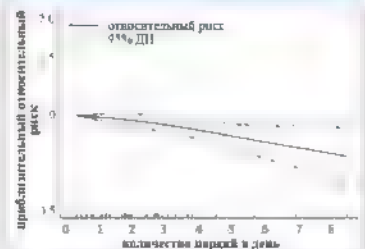
По данным, нормальный или высокий уровень витамина D в крови ассоциируется с пониженным риском рака мочевого пузыря на 25%.

Употребление большого количества жидкости ассоциируется со снижением риска рака мочевого пузыря. Это объясняется тем, что в таком случае мочевой пузырь часто опорожняется, что уменьшает период контакта канцерогенных веществ со слизистой оболочкой мочевого пузыря. С другой стороны, в таких обстоятельствах концентрация канцерогенов в моче тоже снижается благодаря разбавлению мочи.

Употребление достаточного количества овощей и фруктов может снизить риск рака мочевого пузыря. Употребление достаточного количества овощей, фруктов и чая



Изображение, иллюстрирующее ассоциацию между числом родов и относительным риском рака мочевого пузыря. Средняя линия — относительный риск, пунктирная 95% ДИ. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Bai Y et al. *BMJ* 2017; 373: 3139. (перевод с английского языка на русский выполнен автором)



Ассоциация между потреблением фруктов и относительным риском развития рака мочевого пузыря. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Vieira A.R. et al. *Cancer Medicine*, 2015, 4(1): 136-146. (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

классифицируется МАИЗО как протективный фактор против рака мочевого пузыря

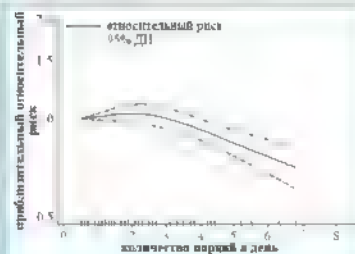
По данным, *продолжительный прием антидиабетического препарата метформина* ассоциируется с пониженным риском для развития рака мочевого пузыря несмотря на то, что существуют и противоположные мнения. Данная ассоциация объясняется антинеопластическим эффектом упомянутого препарата.

Болезнь Паркинсона в анамнезе ассоциируется с пониженным риском рака мочевого пузыря примерно на 15%.

Пути снижения риска развития рака мочевого пузыря

Примерно 50% случаев рака мочевого пузыря связано с воздействием факторов окружающей среды. Другими словами, половину случаев данного рака возможно предупредить нижеследующими мерами:

- бросить курение курящим и не начинать некурящим людям,
- не злоупотреблять алкоголем,
- представителям профессий (см. выше), которые характеризуются интенсивным контактом с канцерогенными факторами, следует соблюдать меры безопасности для снижения интенсивности контакта с данными канцерогенами,
- следует пить достаточное количество жидкости в день,
- важно знать концентрацию мышьяка в питьевой воде, которая употребляется. Если есть сомнения загрязнения питьевой воды с мышьяком, следует употреблять бутилированную воду,
- следует соблюдать сбалансированную диету с достаточным количеством овощей и фруктов.



Ассоциация между потреблением овощей и относительным риском развития рака мочевого пузыря. Доступно по ссылке: CC BY 4.0 Vieira A.R. et al. *Cancer Medicine*, 2015, 4 (1): 136-146 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

ГЛАВА

31

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований у мужчин по всему миру. В развитых странах показатель заболеваемости данным раком составляет более 100 новых случаев на 100 000 мужчин в год, 14,1% случаев всех злокачественных опухолей (за исключением рака кожи) у мужчин (7,3% у обоих полов) приходится на долю рака предстательной железы по всему миру (26% в Великобритании) согласно GLOBOCAN 2020. Каждый 8-й мужчина имеет риск развития данного рака в течение своей жизни. В 2020 году было зарегистрировано 1 414 259 (в 2012 г. — около 1 111 000) новых случаев рака предстательной железы по всему миру (335 514 — в ЕС). Примерно 55% случаев рака предстательной железы обнаруживается у мужчин в возрасте 70 лет и старше. Самая высокая заболеваемость наблюдается в возрасте старше 90 лет. В последние три десятилетия заболеваемость раком предстательной железы повысилась на >40% в развитых странах, что связывается с широким применением PSA-теста.

Рак предстательной железы в бедных регионах наблюдается относительно реже. Заболеваемость раком предстательной железы и смертность от него значительно выше у темнокожего населения по сравнению со светлокожими людьми и азиатами. Самая низкая заболеваемость в мире наблюдается в Северно-Центральной Азии, самая высокая — в Австралии и Новой Зеландии, и не исключено, что это частично отражает статистические данные. Риск развития рака предстательной железы составляет 2% у сельских мужчин Китая.

У 40-60% соответствующих больных рак предстательной железы обнаруживается в запущенной стадии. Данная карцинома занимает 5-е место по числу случаев смерти от

Рак предстательной железы демонстрируется в нижеследующих гистологических вариантах

- аденокарцинома — 94%,
- переходо-клеточная карцинома — 4%,
- мелкоклеточная карцинома — 1%
- плоскоклеточная карцинома — 1%

70% случаев рака предстательной железы обнаруживается в развитых странах. Наивысший показатель заболеваемости наблюдается в Австралии/Новой Зеландии и в Северной Америке, где СВПЗ достигает 111,6 и 97,2 новых случаев на 100 000 мужчин, соответственно. Самый низкий показатель заболеваемости наблюдается у населения Азии, где он составляет 10,5/100 000 и 4,5/100 000 в ее восточной и юго-центральной части, соответственно. Таким образом, рак предстательной железы характеризуется 25-кратной разницей в заболеваемости, регистрируемой в разных уголках мира.

Смертность от рака предстательной железы снижается в Северной Америке, Океании и Западной Европе, что связывается с обнаружением его на начальных стадиях и улучшением эффективности методов лечения. Наоборот, данный показатель повышается в Корее, Китае, Гонконге и России, что объясняется факторами риска, связанными с экономическим ростом, распространением ожирения и снижением физической активности.

злокачественных новообразований у мужчин 3,8% смертных случаев от всех злокачественных новообразований (6,8% – у мужчин) приходится на долю рака предстательной железы по всему миру (5,5% – в ЕС). В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 375 304 (в 2012 г. – около 307 000) случая смерти от данного рака (69 945 – в ЕС). По сравнению с 1970 гг. смертность от рака предстательной железы снизилась примерно на 20%.

Факторы риска для развития рака предстательной железы

- факторы, связанные с гормональным балансом
- подвержение воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка
- подвержение воздействию кадмия и соединений кадмия
- подвержение воздействию карбофоса (малатиона)
- подвержение воздействию факторов, связанных с профессией
- подвержение воздействию радиоактивных излучений
- употребление большого количества красного мяса в пищевом рационе
- употребление фолатов в составе пищевых добавок
- дефицит витамина D в организме
- подвержение воздействию «оранжевого агента»

Применение анаболических стероидных гормонов, которые по эффекту схожи с тестостеронами, классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин развития рака предстательной железы. Предполагается, что изменение уровня метаболитов половых гормонов является одним из основных факторов, способствующих развитию рака предстательной железы. По данным соответствующих исследований, уровень тестостерона или эстрогена в крови и мужской тип облысения не ассоциируются с высоким риском развития рака предстательной железы. Следует отметить, что у евнухов не наблюдается рак предстательной железы.

Подвержение воздействию мышьяка и неорганических соединений мышьяка выше нормы классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака предстательной железы. Предстательная железа является одним из органов-мишеней воздействия канцерогенного воздействия мышьяка. По данным исследований, подвержение воздействию неорганического мышьяка и соединений мышьяка выше нормы повышает риск рака предстательной железы примерно в 2-3 раза.

Подвержение воздействию кадмия и соединений кадмия классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака предстательной железы. По данным исследований,

Снижение смертности от рака предстательной железы в определенных развитых странах не связывается с тем, что все чаще применяется PSA-скрининг. Так, процент гипердиагностики данного теста составляет 23-42%, по данным разных исследований. Нередко гипердиагностика ведет к необходимости проведения биопсии предстательной железы и специфического лечения. Было вычислено, что для того, чтобы спасти жизнь одному мужчине с уровнем PSA 3 нг/мл от смерти, вызванной раком предстательной железы, необходимо проведение 1900 биопсий ткани данного органа в целом. Данные последних исследований показывают, что прекращение проведения PSA-скрининга у людей старше 70 лет способно снизить предположительные случаи смерти наполовину у соответствующих больных путем сокращения случаев гипердиагностики. Учитывая вышесказанное, в последнее время соответствующие протоколы рекомендуют проведение PSA-скрининга не у всех мужчин в возрасте 55-69 лет, а селективно.

Мышьяк повсеместно распространен в природе в виде комплекса с пиритом. Под воздействием определенных факторов (pH, температура и т.д.) неорганический мышьяк легко диссоциирует из комплекса в грунте и попадает в водоносный пласт. Таким образом, подвержение воздействию мышьяка осуществляется питьевой водой из колодца, загрязненного данным веществом. По данным, примерно 100 млн. людей по всему миру подвергаются воздействию мышьяка выше нормы (10 мкг/л). По этой причине артезианская и колодезная вода не используются для питья и изготовления пищи после середины 1970 гг. Растительная пища и рис – это дополнительный источник неорганического мышьяка. Следует отметить, что антропогенная эмиссия мышьяка из натуральных соединений в 3 раза выше, чем естественная.

Основной источник кадмия у курящих людей – это табачный дым, у некурящих – пища. По данным, высокое количество кадмия в пище выше нормы способно повысить риск данного рака примерно на 15%. Кадмий попадает в пищу из загрязненных соединений кадмия в почвах через растительные продукты питания. Люди, работающие в области металлургии и переработки нефти и в производстве батареек и керамических продуктов, подвергаются воздействию кадмия особенно интенсивно. Следует отметить, что распространение кадмия в окружающей среде является результатом деятельности человека (см. глава 25).

предстательная железа является органом-мишенью для депонирования кадмия

Подвержение воздействию пестицидов (особенно малатиона – карбофоса) в связи с особенностью профессии (у людей, работающих на производстве или связанных с применением пестицидов) классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака предстательной железы. Данный фактор повышает риск развития рака предстательной железы примерно на 20%.

Работа в резиновой промышленности и на текстильных фабриках классифицируется МАИЗО как одна из вероятных причин рака предстательной железы. Работа в данной отрасли повышает риск развития рака предстательной железы примерно на 80%. *Работа на заправочных станциях* повышает риск развития данного рака примерно в 4 раза.

Подвержение воздействию гамма- и рентгеновских излучений классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака предстательной железы. Риск рака предстательной железы выше у выживших от последствий взрыва атомных бомб лиц по отношению к общему населению.

Употребление большого количества красного мяса классифицируется МАИЗО как вероятная причина рака предстательной железы. Риск наиболее высок при употреблении мяса в жаренном на открытом огне виде (в виде шашлыка) и в запеченном виде (в виде гриля). Это в основном связывается с тем, что при жарении мяса при высокой температуре образуются гетероциклические амины, которые являются канцерогенным фактором в отношении к некоторым органам, в том числе и к предстательной железе.

По данным исследований, *употребление фолатов в виде пищевых добавок* повышает риск развития рака предстательной железы примерно на 25%. Риск не повышается при потреблении пищи, богатой фолатами.

Дефицит витамина D предполагается как возможная причина рака предстательной железы. Низкая заболеваемость в странах южной широты объясняется данным фактором.

Данные о том, что заболеваемость раком предстательной железы выше среди лиц, *подвергшихся воздействию «оранжевого агента»*, который применялся в качестве дефолиантов и гербицидов при определенных войнах. Некоторые специалисты сообщают, что у подвергшихся воздействию данной смеси людей (военнослужащих и мирного населения) заболеваемость раком предстательной железы в 2 раза выше, но другие исследователи считают данный риск незначительным.

Следует отметить, что, несмотря на вышеуказанные факторы, которые могут повышать риск рака предстательной железы, в отличие от большинства злокачественных опухолей, значение факторов окружающей среды минимально в развитии карциномы простаты.

Гетероциклические амины образуются в результате реакции между креатином (креатином, содержащимся в красном мясе – в мышах) аминными азотами и сахарами при приотваривании красного мяса при высоких температурах. Более 20 гетероциклических аминов были идентифицированы, большинство их обладает мутагенной активностью. Наряду с гетероциклическими аминами при приотваривании красного мяса также образуются гетероциклические ароматические углеводороды и нитроароматические, которые тоже имеют канцерогенное свойство. Кроме того, считается, что гемовое железо, содержащееся в красном мясе, катализирует формирование свободных радикалов, поражающих как тучные клетки, так и ДНК РНК и белки и, таким образом, многих органов, включая предстательную железу.

Предполагается, что ассоциация между употреблением большого количества красного мяса и риском предстательной железы также может быть связана с тем, что красное мясо содержит жирные кислоты с разветвленной цепью (данные кислоты также содержатся в молочных продуктах). Упомянутые жирные кислоты катализируются АМАСР (2-methylacyl-CoA racemase) в S-конфигурацию (из R-конфигурации), что в конечном счете приводит к аккумуляции пристановой, дигидро- и тригидрохлестановой кислот. Повышение активности АМАСР в клетках рака предстательной железы и ассоциация между полиморфизмом гена АМАСР (5p13.2) и риском данного рака косвенно намекает на роль указанного фактора. По данным, люди с полиморфизмом (rs2278008) в гене АМАСР имеют на 20-40% ниже риск развития рака предстательной железы.

Заболевания, способствующие развитию рака предстательной железы

- ожирение

Ожирение классифицируется МАИЗО как возможная причина рака предстательной железы. Рак предстательной железы, ассоциированный с ожирением, часто обнаруживается на запущенных стадиях. Это может быть связано с тем, что гормональный фактор способствует развитию рака предстательной железы и что ожирение создает определенные технические трудности при диагностике (у лиц с ожирением масса предстательной железы становится больше) и лечении данного заболевания. Риск рака предстательной железы в Европе на 30% выше у мужчин с метаболическим синдромом, что связывается в первую очередь с избыточной массой тела. По данным некоторых исследований, рак предстательной железы, ассоциирующийся с ожирением, демонстрирует более агрессивный характер, благодаря высокой градации карциномы. Несмотря на все это, не выдвинуто разумное объяснение этому факту.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака предстательной железы

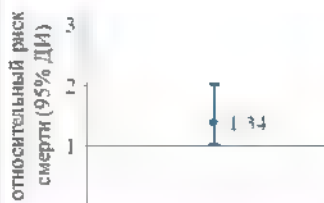
5-9% случаев рака предстательной железы носит семейный характер, что связывается не только с высокой диагностической активностью, характерной для определенных семей, но и с генетическими факторами. Так, рак предстательной железы у приемных родителей редко ассоциируется с семейным характером данного рака, что подтверждает роль генетических факторов. Помимо того, есть неопровержимые факты, что часть семейных случаев рака предстательной железы связана именно с высокой диагностической активностью данных семей. Риск рака предстательной железы в 2,1-2,4 раза выше у лиц, отцы которых имеют в анамнезе данный рак, и в 2,9-3,3 раза выше у тех, братья которых имеют упомянутый анамнез. Семейный рак предстательной железы обнаруживается обычно в возрасте моложе 65 лет. Нижеупомянутые наследственные расстройства часто ассоциируются с развитием рака предстательной железы.

- наследственные мутации в гене *CHEK2*
- наследственные мутации в гене *BRC A2*
- синдром *Lynch*
- синдром неймегского повреждения

Наследственные гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* (checkpoint kinase-2, 22q12.1) ассоциируются с развитием различных злокачественных опухолей: рака молоч-

«Оранжевый агент» применялся армией Великобритании во время войны в Малайе и вооруженными силами США во второй Индокитайской войне с 1961 по 1971 годы. По данным, военные силы США применили 20 млн галлонов оранжевого агента в южной части Вьетнама и подвергли воздействию данной смеси 4,8 млн людей. Название «агент-оранж» появилось из-за оранжевой окраски бочек для транспорта данного химиката. Вещество представляло собой смесь синтетического происхождения (2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты – 2,4-Д, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты – 2,4,5-Т) и применялось для уничтожения тропических лесов и растительности. В связи с тем, что упомянутое вещество производилось по упрощенной технологии синтеза, оно содержало значительные концентрации мутагена-канцерогена – *диоксины*, который вызывает серьезные генетические мутации и онкологические заболевания, включая рак предстательной железы.

В отличие от многих злокачественных новообразований, прием алкоголя и курение не повышают риск развития рака предстательной железы.



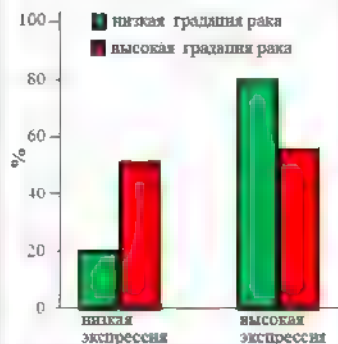
Риск смерти от рака предстательной железы в зависимости от ИМТ ($\geq 35 \text{ кг/м}^2$) в США в 1982-1998 гг. Согласно данным Calle EE et al (2003)

ной железы (в том числе у мужчин), толстого кишечника, предстательной железы, а также рака щитовидной железы и почки (см.: глава 21). Самая распространенная и глубоко изученная мутация (1100delC) в данном гене, которая играет роль в развитии наследственного рака молочной и предстательной желез, наблюдается у 0.5-1.5% светлокотых людей (тип наследования – аутосомно-доминантный). 4% случаев семейного рака предстательной железы связывается с мутациями в указанном гене. Данная мутация повышает риск для развития рака предстательной железы примерно в 2-4 раза. Рак предстательной железы, ассоциирующийся с наследственной мутацией в гене *CHEK2*, характеризуется агрессивным клиническим течением.

Наследственные мутации в гене *BRCA2* (13q13.1) наследуются по аутосомно-доминантному типу и характеризуются очень высоким риском развития рака молочной железы у женщин и у мужчин (см.: глава 21). При наследственных мутациях в гене *BRCA2* у мужчин, наряду с повышением риска определенных злокачественных опухолей, повышается и риск развития рака предстательной железы (риск данного рака повышается в 5-7 раз). Риск развития рака предстательной железы на 19-24% выше у лиц, матери которых имеют в анамнезе рак молочной железы. Данная ассоциация не выявлена у лиц с раком молочной железы в анамнезе у сестер.

Синдром *Lynch II* развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)* и характеризуется развитием злокачественных опухолей различных органов наряду с раком толстого кишечника (см. главы 17, 25). У больных синдромом *Lynch II* риск рака предстательной железы в 2-5 раз выше. Рак предстательной железы при синдроме *Lynch* не обнаруживается в более молодом возрасте (по сравнению со спорадическими случаями) и не характеризуется агрессивным клиническим течением.

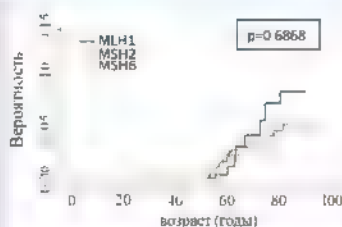
Синдром *неймегенского повреждения (Nijmegen breakage syndrome)* развивается в результате наследственных мутаций в гене *NBS1 (8q21.3)* и представляет собой аутосомно-рецессивное генетическое расстройство, которое характеризуется хромосомной неустойчивостью, гиперчувствительностью к воздействию радиации, иммунодефицитным состоянием и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей (см.: глава 21). 90% случаев наследственных мутаций в упомянутом гене, которые приводят к развитию синдрома *неймегенского повреждения*, составляет мутация 657del15, которая чаще всего наблюдается у людей славянского происхождения (из Польши, Украины и Чешской Республики). Несмотря на то, что гетерозиготные мутации в данном гене не проявляют никаких клинических признаков, они ассоциируются с высоким



Изображение, иллюстрирующее взаимоотношение между уровнем экспрессии протеина *CHEK2* и градацией рака предстательной железы. Согласно данным Та Н Q et al (2015)



Изображение, сравнительно иллюстрирующее риск развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, рака яичника (РЯ) и рака предстательной железы (РПЖ) у носителей наследственной гетерозиготной мутации в гене *BRCA2*



Кумулятивный риск развития рака предстательной железы у семей с наследственными мутациями в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Dongmei-Zheng et al. *BMC Urology*, 2016, 16: 15-21 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)

риском развития определенных солидных и лимфоидных злокачественных опухолей, включая рак предстательной железы (см - глава 37)

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака предстательной железы

- рак предстательной железы в семейном анамнезе
- определенные злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- простатит в анамнезе
- вазэктомия в анамнезе
- прием НПВП в анамнезе
- избыточная масса тела
- высокий рост
- расовая принадлежность
- географическая принадлежность

Рак предстательной железы в анамнезе у родственников первой степени в возрасте до 50 лет ассоциируется с повышенным риском данной карциномы в 7 раз. Наличие данного анамнеза в возрасте старше 70 лет ассоциируется с повышением данного риска в 4 раза.

Риск рака предстательной железы значительно выше у лиц с раком почки, мочевого пузыря, легкого, щитовидной железы и меланомы в анамнезе. Возможно, это связано с общими наследственно-генетическими мутациями или общими канцерогенными факторами окружающей среды.

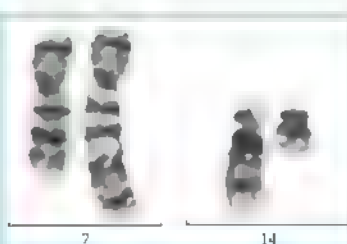
Рак предстательной железы на 60-80% чаще встречается у лиц с простатитом в анамнезе. Это, скорее всего, связано с тем, что диагностическая активность у лиц с диагнозом простатита выше. Регулярные обследования таких людей способствует обнаружению рака предстательной железы. Наряду с этим, вероятно, это еще связано с тем, что проявления рака предстательной железы в раннем периоде его развития порой могут приниматься за признаки простатита.

По данным, рак предстательной железы на 10% выше у лиц, перенесших вазэктомию. По мнению многих исследователей, вазэктомия не является самостоятельным фактором риска в отношении рака предстательной железы.

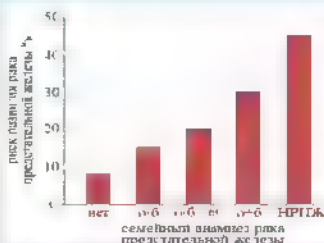
По данным, длительный прием НПВП ассоциируется с повышением риска развития рака предстательной железы на 35%.

Избыточная масса тела классифицируется МАИЗО как возможная причина рака предстательной железы (см выше).

Факторы, обуславливающие линейный рост человека, маркером которых является высокий рост, классифицируются МФИЗО и АИИЗО как одна из возможных причин



Транслокация между 14-ой и 7-ой хромосомами, которая наблюдается у большинства больных синдромом неймегеноского порождения и считается характерным цитогенетическим признаком данного расстройства. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Teresa B G. et al. *BioMed Res Int*, 2017, Article ID 8193892



Приблизительный риск развития рака предстательной железы в зависимости от семейного анамнеза относительно данной карциномы, по данным проведенных исследований

o/b - у отца или у брата,

o/b < 60 лет - у отца или у брата в возрасте < 60 лет,

o/b < 60 лет - у отца и у брата,

НРПЖ - наследственный рак предстательной железы



Риск развития рака предстательной железы у людей, принимающих НПВП, в зависимости от продолжительности его приема. Согласно данным Kang M. et al. (2018)

рака предстательной железы. Риск рака предстательной железы на 7% выше на каждые 10 см *прироста в росте*

Рак предстательной железы на 30% чаще обнаруживается у *афроамериканцев* в сравнении с мужчинами европейской расы. Риск смерти от данного рака в 2 раза выше у афроамериканцев по сравнению со светлокожими мужчинами. Рак предстательной железы значительно реже наблюдается у латиноамериканцев и азиатско-американских мужчин по сравнению со светлокожими американцами. Примечательно, что заболеваемость данным раком выше среди азиатско-американских мужчин в сравнении с мужчинами Азии.

Как упомянуто выше, самый низкий показатель заболеваемости в мире наблюдается в *Северо-Центральной Азии*, самая высокая – в *Австралии и Новой Зеландии*. Риск развития рака предстательной железы составляет 2% у мужчин (сельского населения) Китая, 17% – в США. У китайских мигрантов в США данный риск существенно выше по сравнению с китайцами в Китае.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака предстательной железы

- *диета, богатая определенными продуктами*
- *высокая физическая активность*
- *определенные заболевания в анамнезе*
- *прием определенных препаратов в анамнезе*
- *работа фермера*
- *проживание в регионах с высокой концентрацией селена в почве*

По данным, *диета, богатая морковью и соей* ассоциируется со снижением риска развития рака предстательной железы примерно на 20% и 50%, соответственно.

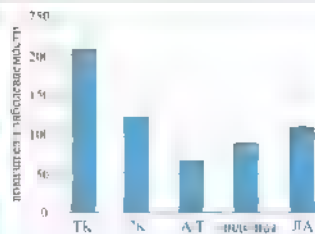
Заболеваемость раком предстательной железы примерно на 20% ниже у лиц с *высокой физической активностью* по сравнению с людьми с низкой активностью.

По данным, риск развития рака предстательной железы примерно на 15-30% ниже у мужчин с *сахарным диабетом*, на 30% – с *системной красной волчанкой*, на 30% – с *HIV-инфекцией*, на 20% – с *болезнью Parkinson*.

По данным, риск развития рака предстательной железы примерно на 25% ниже у лиц, принимающих *варфарин*.

Согласно данным, у мужчин, *занимающихся фермерством* (проживающих в сельской местности), риск развития рака предстательной железы на 40% ниже.

По данным исследований, у людей, *живущих в регионах с высокой концентрацией селена в почве*, риск развития рака предстательной железы значительно ниже. По данным, риск развития упомянутого рака в 2 раза выше у лиц с *низкой концентрацией селена в плазме крови*.



Показатели заболеваемости раком предстательной железы в зависимости от этнической принадлежности в США (на 100 000 мужчин, стандартизировано по возрасту). По данным Sege R L et al (2016).
ТК – темнокожие,
СК – светлокожие,
А/Т – азиаты-тихоокеанцы,
ЛА – латиноамериканцы.

Вопреки первым представлениям о том, что употребление достаточного количества фруктов и овощей, которые богаты каротиноидами и ретиноидами, может снизить риск развития рака предстательной железы, последние исследования это не подтверждают. Последние заявления о том, что из каротиноидов только ликопен, который содержится в помидоре, может значительно снизить данный риск, тоже вызывают противоречивые мнения.

По данным, у лиц с *низкой концентрацией селена в крови и ногтях на пальце ноги* и риск развития рака предстательной железы в 2 раза выше. Несмотря на то, прием препаратов, содержащих селен в качестве пищевой добавки, не снижает данный риск. Наоборот, есть данные о том, что прием данных препаратов людьми с *нормальной концентрацией селена* может повышать риск развития низкодифференцированного рака предстательной железы.

Пути снижения риска развития рака предстательной железы

Учитывая то, что явная ассоциация между раком предстательной железы и предотвратимыми факторами окружающей среды не установлена, надежные и эффективные меры для профилактики данной карциномы не разработаны. Несмотря на это, есть факторы, которые могут снизить риск рака предстательной железы в определенной степени

- не употреблять артезианскую и колодезную воду для питья и изготовления пищи.
- вести физически активный образ жизни, скинуть избыточный вес.
- по возможности мало употреблять красное мясо. Много кушать рыбу, так как рыба содержит омега-3 масляные кислоты. Избегать употребления транс-масляных кислот, которые содержатся в маргарине. Относительно риска рака предстательной железы маргарин еще опасен тем, что в нем содержится азокраситель желтого цвета (так называемый «масляный желтый» - "butter yellow"), который является канцерогенным фактором для развития рака мочевого пузыря и переходно-клеточного рака предстательной железы.
- соблюдать сбалансированную диету, богатую фруктами и овощами и скудную жирами. Особенно обогащать диету морковью и соевыми растениями. Предпочитать растительные масла



ГЛАВА

32

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ЯИЧКА

Рак яичка составляет приблизительно 1% всех злокачественных новообразований у мужчин и тем самым занимает 17-е место среди всех злокачественных опухолей у мужского пола (0,4% и 28-е место среди всех злокачественных опухолей у обоих полов, соответственно). В 2020 г. было зарегистрировано 74 458 (в 2012 г. – около 55 300) новых случаев рака яичка по всему миру (17 644 – в ЕС).

Самая высокая заболеваемость наблюдается у мужчин в возрасте 15-35 лет. Примерно 50% случаев данного рака наблюдается в возрасте 20-34 лет.

В последние десятилетия показатель заболеваемости раком яичка неуклонно повышается на 3-6% на каждый год. В последние три десятилетия заболеваемость раком яичка повысилась на 27% (в последнее десятилетие – на 10%) в Великобритании. В США заболеваемость данной опухолью повысилась на 100% с 1988 г. по 2001 г.

Наивысшая заболеваемость данной опухолью наблюдается в странах Северной Европы. Заболеваемость низка у жителей Азии и Африки. По отношению к представителям других этнических групп заболеваемость раком яичка выше у светлокожих людей.

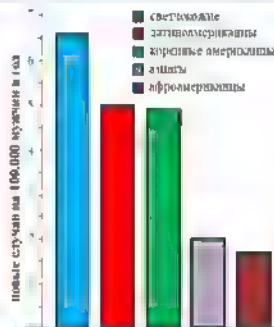
0,3% смерти от злокачественных новообразований у мужчин (0,1% – от всех злокачественных опухолей у обоих полов) приходится на долю рака яичка. В 2020 г. было зарегистрировано 9 334 (в 2012 г. – около 10 400) случаев смерти от данного рака по всему миру (927 – в ЕС). В последнее десятилетие смертность от рака яичка снижена на 30% в Великобритании.

Факторы риска для развития рака яичка

Резкое повышение заболеваемости раком яичка косвенно подтверждает повышение интенсивности и экстен-

Каждый 195-й мужчина имеет риск развития рака яичка в течение своей жизни. От рака яичка умирает один из каждых 500 мужчин.

Показатель заболеваемости раком яичка в США составляет 5,7 новых случаев на 100 000 мужчин в год, по данным SEER.



Показатели заболеваемости (стандартизованные по возрасту) раком яичка у представителей разных рас в США в 2012-2016 гг., согласно данным SEER (seer.cancer.gov)

сивности внешних факторов, играющих роль в изменении эстроген-андрогенного баланса во внутриутробном периоде

- *подвержение воздействию ДДТ*
- *подвержение воздействию N,N-диметилформамида*
- *подвержение воздействию перфтороктановой кислоты*

Мнения о роли *дихлордифенилтрихлоретана* (ДДТ), который раньше использовали в качестве пестицида (с 1969 был запрещен во многих странах), в развитии рака яичка спорные. Данный фактор классифицируется МАИЗО как возможная причина рака яичка. Это всесудущее вещество разлагается в природе крайне медленно, по пищевой цепи передается другим организмам, накапливается в жировой ткани у животных и медленно их отравляет. ДДТ имеет эстрогенную активность, тем самым повышает риск развития феминизации и рака яичка у мужчин, подвергшихся воздействию данного вещества пренатально и постнатально в ранних периодах.

Подвержение воздействию N,N-диметилформамида классифицируется МАИЗО как возможная причина рака яичка. Благодаря высокой растворяющей способности, данное вещество применяется во многих областях, в том числе как растворитель красителей при крашении кожи, бумаги, древесины, вискозы и др., при реставрации художественных произведений изобразительного искусства, выполненных в технике темперной и масляной живописи. По данным Национального Осмотра по Профессиональной Вредности (*National Occupational Exposure Survey, USA*), в 1983 г. в США около 100 000 людей подверглись воздействию N,N-диметилформамида.

Подвержение воздействию перфтороктановой кислоты классифицируется МАИЗО как возможная причина рака яичка. Люди подвергаются воздействию данного вещества не только на работе, связанной с ее производством и производством политетрафторэтилена – тефлона (тефлон производится из перфтороктановой кислоты), но и в природе: в составе воды, пищи, воздуха, загрязненных перфтороктановой кислотой (см. глава 29). Как известно, потребность к тефлону очень высока, и он широко используется в промышленности, технике, электронике, медицине, пищевой промышленности и т.д. При подогревании сковородок, кастрюлей, покрытых тефлоном, при высокой температуре может образоваться перфтороктановая кислота.

Патологии, способствующие развитию рака яичка

- *тестикулярная внутриэпителиальная неоплазия*
- *дисгенезия яичка (синдром дисгенезии яичка)*,
- *атрофия яичка в молодом возрасте*

Злокачественные опухоли яичка чаще всего (95%) исходят из герминогенного эпителия, выстилающего каналы яичка.

Рак яичка делится на нижеследующие основные варианты:

- *семинкома,*
- *нессеминачатые герминогенные опухоли:*
 - *эмбриональная карцинома,*
 - *хориокарцинома* и т.д.

Следует отметить, что каждый из упомянутых гистологических вариантов может обнаружиться в чистом или смешанном с другими вариантами герминогенных опухолей виде. В целом, 60% случаев данных опухолей наблюдается в смешанном варианте.

Семинкома обнаруживается чаще всего в возрасте 35-45 лет (средний возраст 40 лет). Семинома крайне редко наблюдается у мальчиков моложе 10 лет, но самый частый гистологический вариант – в возрасте старше 60 лет. Данная опухоль в чистом виде составляет 30-50% случаев рака яичка.

Средний возраст больных *нессеминачатыми герминогенными опухолями* составляет 25 лет. Данная опухоль в основном наблюдается в смешанном виде.

Средний возраст больных *эмбриональной карциномой* – 30 лет. Данная опухоль в основном наблюдается в смешанном виде, и всего 2% случаев обнаруживается в чистом варианте.

Опухоли яичка в возрасте 60 лет и 75% случаев негерминогенные (глиома, метастатическая и др.)

Перфтороктановая кислота (ПФОК) находится в воде окружающей среды и в биологических жидкостях. Данное вещество абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и легко проникает в кожу. В отличие от других органических поллютантов, ПФОК не аккумулируется в жировой ткани и существует в крови, в печени и почках. Из организма элиминируется очень медленно (период полувыведения – 3 года). При наличии ПФОК в питьевой воде ее концентрация в крови достигает в 100 раз выше концентрации ее в питьевой воде соответствующего региона. В 2017 г. в штате Нью-Джерси объявили о плане разработки нового стандарта для питьевой воды, который учитывает и концентрацию ПФОК.

Тестикулярная внутриэпителиальная неоплазия (интратубулярная герминативно-клеточная неоплазия) представляет собой карциному *in situ*, которая обнаруживается при биопсии яичка на предмет плодородности, в 50% случаев прогрессирует в рак яичка

Предполагается, что рак яичка, крипторхизм, гипоспадия, мужская половая слабость – все это результаты нарушения гонадального развития во внутриутробном периоде и должны рассматриваться вместе с *дисгенезией яичка*. Есть данные о том, что упомянутые состояния имеют похожий образ распространенности. Тем не менее, по сей день остается невыясненным, имеют ли упомянутые состояния общую причину или же одно может привести к развитию другого. Примерно, 10% больных раком яичка в анамнезе имеют неполушение яичка - крипторхизм

По данным, в более чем одной трети случаев *атрофии яичка* в возрасте <40 лет (при объеме 12 мл) обнаруживается тестикулярная внутриэпителиальная неоплазия, которая в большинстве случаев прогрессирует в рак яичка.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака яичка

Примерно 2% больных раком яичка имеют данный рак в семейном анамнезе (у родственников первой степени). Риск развития рака яичка в 8-10 раз выше у братьев больного раком яичка, в 4-6 раз выше у сыновей больного упомянутым раком. Выше риск рака яичка у братьев, чем у сыновей больного данным раком, и это указывает на то, что подлежащие генетические расстройства наследуются по аутосомно-рецессивному или по X-сцепленному типу

- синдром *Down*
- синдром персистирующих мюллеровых протоков
- X-сцепленный икhtiоз
- синдром нечувствительности к андрогенам
- синдром *Noonan*
- синдром *Klinefelter*
- синдром гиперпаратиреоидизма с опухолью челюсти

По данным, больные синдромом *Down* (трисомия 21) имеют выше риск (в 4-15 раз) развития рака яичка. Рак яичника является одной из злокачественных опухолей, наиболее часто ассоциирующихся с данным синдромом. Около 80% случаев рака яичка при синдроме *Down* наблюдается в виде семиномы. Данный синдром характеризуется характерным строением лица, интеллектуальными расстройствами, слабым тонусом мышц и задержкой развития когнитивной функции. Примерно 50% больных имеют сердечные дефекты, 15% гипотиреозидизм. Примерно 50% больных упомянутым синдромом страдают от болезни *Alzheimer* по-

Тестикулярная внутриэпителиальная неоплазия (testicular intraepithelial neoplasia TIN) представляет собой единственное предраковое состояние, способствующее развитию рака яичка. У 0-4-0 5% здоровых мужчин со средним возрастом 33 года и у 4-9% больных с контралатеральным раком яичка может обнаружиться TIN. 16% мужчин с унилатеральным раком яичка и с TIN контралатерального яичка в анамнезе имеют крипторхизм. Если не лечить, 50% случаев TIN прогрессирует в инвазивный рак яичка в течение 5 лет с момента диагноза.

Несмотря на то, что всего 2% больных раком яичка в семейном анамнезе имеют данную опухоль, специалисты считают, что более значительный процент случаев данного рака связан с наследственно-генетическими факторами

Синдром *Down* представляет собой самую частую хромосомную патологию у человека и приблизительно 1 из 800-1000 живых новорожденных рождается с данным расстройством. В начале XX века данный синдром характеризовался высокой смертностью, но в настоящее время около 80% больных данным расстройством проживают больше 50 лет

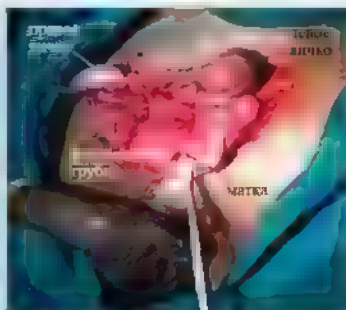
У больных синдромом *Down* в 35-40 раз выше риск развития крипторхизма, что является одним из патологических состояний, повышающих риск развития рака яичка. У больных синдромом особенно высок риск развития острой миелоидной лейкемии, в частности ее подтипа – острой мегакариоцитарной лейкемии (выше в 500 раз)

сле 50 лет. При синдроме Down часто наблюдаются и другие злокачественные заболевания (лейкемия, лимфома, опухоли головного мозга и т.д.)

Синдром персистирующих миоллеровых протоков является редким заболеванием, которое развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *AMH* (19p133) или *AMHR2* (12q13.13), характеризуется расстройством развития половых органов и встречается у мужчин. Ген *AMH* кодирует анти-миоллеров гормон и ген *AMHR2* – рецептор анти-миоллерового гормона. Мутации в упомянутых генах ведут к развитию нефункциональных протейнов, которые неспособны передавать сигнал для регрессии миоллеровых протоков, в результате чего миоллеровы протоки развивают матку и фаллопиевы трубы. Примерно 45% случаев данного синдрома развивается в результате мутаций в гене *AMH*, 40% в гене *AMHR2*. В остальных 15% случаях в указанных генах не наблюдаются мутации, и в этих случаях остаются неизвестными гены, вовлеченные в указанный процесс.

Мужчины с данным синдромом имеют нормально развитые мужские половые органы, но вместе с тем они также имеют женские половые органы (матку, фаллопиевы трубы). Матка и фаллопиевы трубы берут свое начало от эмбриональной структуры, которая называется миоллеровы протоки. В норме миоллеровы протоки отстают от дальнейшего развития и исчезают у плодов мужского пола в ранних периодах своего развития. В случаях, когда упомянутые протоки не отстают от дальнейшего развития и сохраняются, развивается синдром персистирующих миоллеровых протоков. Мужчины с таким синдромом имеют нормальный набор хромосом (46,XY) и нормально развитые гениалии. Несмотря на нормальный уровень тестостерона в крови, мужчины с данным синдромом часто оказываются бесплодными, так как благодаря аплазии придаток яичка и верхней части семявыносящих протоков яичка не соединяются с мужскими экскреторными протоками должным образом. Первыми симптомами данного синдрома являются крипторхизм (односторонний или двусторонний) и паховая грыжа, и когда по поводу них ведутся обследования больных, обнаруживаются матка и фаллопиевы трубы. Больные данным синдромом имеют высокий риск развития рака яичка, скорее всего благодаря крипторхизму.

X-сцепленный ихтиоз характеризуется генерализованным гиперкератозом и образованием кожных чешуек и наследуется рецессивно. X-сцепленный ихтиоз поражает только мужчин (наследуется через женщин) и занимает 2-е место среди наиболее часто встречающихся типов ихтиоза. Его распространённость составляет 16-50 случаев на 100 000 мужчин. X-сцепленный ихтиоз является результатом аномалии метаболизма липидов в эпидермисе и развивается вследствие мутаций (или делеций) в гене *STS*.



Левосторонняя паховая грыжа (содержимое грыжи – матка с обоими яичками) у 40-летнего больного – отца 5-рых детей синдромом персистирующего миоллерова протока. У больного поперечная эктопия яичка – яички расположены по боковым сторонам матки (примерно на уровне яичников). Неружный половой орган развит нормально, в левой половине мошонки нормально развитов яичко. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Agrawal A S., Katana R. *Indian J Surg* 2015, 77: 217-221 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)



Изменения кожи у больного X-сцепленным ихтиозом из пакистанской семьи с 16 пострадавшими лицами, включая 2 женщин. У пострадавших представителей семьи была обнаружена гомозиготная лонсенс-мутация (с 287G>A, p.W96*) в экзоне 4 в гене *STS* при секвенировании по Сэнгеру. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Afzal S. et al. *BMC Med Genet*, 2020, 21: 20-26

Ладонь, подошва и лицо обычно не вовлекаются в процесс при X-сцепленном ихтиозе. Ногти и волосы у больных данным синдромом растут нормально. Сгибательные поверхности конечностей, передняя и боковые поверхности шеи очень редко поражаются и шелушение в данных областях обычно исчезает в детстве.

(Xp22.3). Ген *STS* кодирует фермент стероидной сульфатазы (*STS*) – фермент гидролазы липидов рогового слоя, который участвует в регуляции гомеостаза барьера проницаемости и десквамации. Гидролаза катализирует гидролиз стероидных сульфатов (холестерина сульфата – CSO_4 , сульфатированных стероидных гормонов). Дефицит *STS* приводит к повышению количества CSO_4 , которые ингибируют эпидермальные сериновые протеазы, что, в свою очередь, приводит к уменьшению десквамации ороговевших кератиноцитов с сохранением гиперкератоза. Дефицит *STS* оказывает также системный эффект, что приводит к помутнению роговицы, крипторхизму. Дефицит *STS* из-за гетерозиготной мутации в соответствующем гене приводит к задержке родов у женщин-носителей (благодаря недостаточному раскрытию цервикального канала у матери). Известны крайне редкие случаи X-сцепленного ихтиоза, развившегося в результате делеции смежных генов, благодаря чему повреждается и соседний ген *STS*. Такое наблюдалось при синдроме Kallmann, гипогонадотропном гипогонадизме, глазном альбинизме 1 типа или гипертрофическом стенозе привратника желудка.

Признаки заболевания могут появиться в первые же дни после рождения в виде распространенных незрительных, полигональных, слабо прилегающих чешуек. Чешуйки постепенно приобретают сероватый или черноватый цвет и четко выделяются на верхней части туловища, на разгибательных поверхностях конечностей и на задней части шеи («грязная шея»). Кожные складки, ладони и подошвы остаются неповрежденными. Шелушение уменьшается с возрастом и в летний период. У 20% больных данным заболеванием наблюдается крипторхизм, который обычно не является результатом гипогонадизма. Помутнение роговицы, которое наблюдается у 16-50% мужчин (у 25% женских носителей) и располагается впереди мембраны Descemet, является характерным при этой форме заболевания, но не ухудшает зрения. В редких случаях, когда X-сцепленный ихтиоз является частью других синдромов, могут возникать аносмия или аплазия почек. У соответствующих больных риск рака яичка выше благодаря крипторхизму. X-сцепленный ихтиоз является доброкачественной формой ихтиоза с длительным течением, но гиперкератоз и шелушение могут уменьшаться с возрастом. Средняя продолжительность жизни в пределах нормы.

Синдром нечувствительности к андрогенам является X-сцепленным (тип наследования – рецессивный) расстройством и характеризуется полным или частичным отсутствием чувствительности клеток-мишеней к андрогенам. Причиной данного состояния являются мутации в гене *AR* (Xq12), который кодирует андрогенный рецептор. Примерно один из 20 000 новорожденных мальчиков рождаются с

Синдром Kallmann является генетически гетерогенным наследственным расстройством. В развитие данного синдрома вовлекаются разные гены, в том числе ген *KAL1* (Xp22.3), который находится в одном и том же локусе вместе с геном *STS*, ответственным за X-сцепленный ихтиоз. Примерно один из каждых 10 000 новорожденных мальчиков и одна из каждых 50 000 новорожденных девочек больна синдромом Kallmann.



X-сцепленный ихтиоз у 3-летнего больного синдромом Kallmann. Характерно, что больной имел скудные волосы, маленькие гениталии и трудности в обучении. С разрешения Berges-Raso I. et al. *Endocrine Abstracts*, 2016; 41, EP248



18-летняя женщина (мужчина по генетическому строю – 46,XX) с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам. У больной двусторонние пальпируемые 2 яичка в паховых каналах. При ультразвукографии матка отсутствует. У 5 из 7 представителей семьи была обнаружена гемизиготная мутация (с 3015>T) в экзоне 7 в гене *AR*. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Petrov R J et al. *BMC Research Notes* 2011; 4: 173-78.

данным состоянием, при этом полная нечувствительность к андрогенам наблюдается чаще

Несмотря на то, что соответствующие лица генетически представляют собой представителя мужского пола (46,XY), полная нечувствительность к андрогенам (*синдром Morris*) характеризуется женскими половыми признаками, в том числе развитием женских наружных половых органов. Такие лица формируются как женщины. Лица с данным синдромом также имеют неопущенные яички. Из-за того, что яички продуцируют мюллеров ингибирующий фактор – анти-мюллеров гормон (*anti-mullerian hormone* – AMH), такие больные не имеют матки и фаллопиевы трубы.

При частичной нечувствительности к андрогенам (*синдром Reifenstein*) развиваются и мужские, и женские наружные половые органы и наблюдаются соответствующие половые признаки. Они могут формироваться как мужчины или как женщины. При данном состоянии наблюдается крипторхизм, гипоспадия и маленький пенис, развивается гинекомастия в пубертальном периоде.

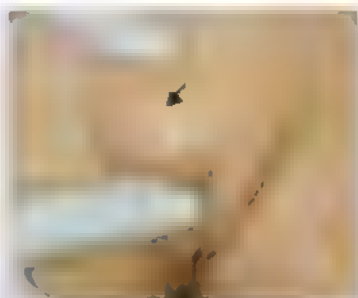
Лица с упомянутыми синдромами имеют высокий риск развития рака яичка (соответственно, 50% и 33% к возрасту 50 лет), что, скорее всего, связано с крипторхизмом.

Синдром Noonan характеризуется характерным необыкновенным строением лица, коротким ростом, сердечными пороками (в виде стеноза легочной артерии, септального дефекта, гипертрофической кардиомиопатии или тетрады Fallot), проблемами кровотечения, мальформациями скелета и другими признаками (см., глава 44). Причиной данного синдрома являются мутации в гене *PTPN11* (12q24.13) в 50% случаев, в гене *SOS1* (2p22.1) в 10-15% случаев, в генах *RAF1* (3p25.2) и *RIT1* (1q22) в 5% случаев для каждого, в генах *KRAS* (12p12.1) и *NRAS* (1p13.2) – в определенной части остальных случаев. Данный синдром является наследственной болезнью и передается по аутосомно-доминантному типу. Причиной 5-20% случаев синдрома Noonan остается неизвестной. Один из каждых 1000-2500 новорожденных рождается с данным синдромом.

Несмотря на то, что новорожденные рождаются с нормальным весом и ростом, в дальнейшем темп роста идет медленно (в 50-70% случаев), при этом задерживается и начало пубертатного периода. Мальчики с синдромом Noonan имеют крипторхизм (70-80%), который может способствовать бесплодию и развитию рака яичка.

У 23% больных с синдромом Noonan до 55 лет развиваются злокачественные заболевания (лейкемия, нейробластома, рабдомиосаркома и др.) 6-7% случаев злокачественных опухолей, ассоциирующихся с синдромом Noonan, составляет рак яичка разной гистоструктуры.

Больные синдромом *Klinefelter* (47,XXY) имеют высокий риск развития опухоли из герминативных клеток, чаще



3 лопатка плечевнища (с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам и с кариотипом 46,XY) предыдущей больной, которая также имеет двусторонние пальпируемые яички в паховых каналах. При ультрасонографии матка отсутствует.

Синдром Noonan представляет собой генетически гетерогенное наследственное расстройство с многосистемной патологией. При данном расстройстве характерны своеобразные черты лица, которые изменяются с возрастом и становятся «неуловимыми». К ним относятся высокий и широкий лоб, гипертелоризм, эпикантус, наклоненные вниз глазные щели, низко сидящие и назад повернутые уши, раковины с толстыми звонками, микрогнатия, короткая и крыловидная шея (*webbing neck*), высокая спереди и низкая сзади линия роста волос. Стеноз легочной артерии является самым распространенным сердечным дефектом и наблюдается у 50-60% детей с синдромом Noonan, сопровождается обструктивной кардиомиопатией (20%). Рост у новорожденных обычно в пределах нормы. Начало полового созревания задерживается на 2 года, средний костный возраст тоже отстает на 2 года. Средний рост у мужчин составляет 162-163 см, у женщин – 152-153 см, что <3-го процента. Аномалии грудной кости наблюдаются в 70-95% случаев. Деформация грудной клетки может быть в виде «куриной груди» или «груди салонника». Грудная клетка широкая и расстояние между сосочками молочной железы больше. Торкальный сколиоз наблюдается у 15% больных.

всего первичные медиастинальные опухоли. Представители семей с синдромом Klinefelter имеют в 6-10 раз выше риск развития опухолей из герминативных клеток, в том числе рака яичка (см.: глава 33).

Синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, причиной которого являются гетерозиготные мутации в гене *HRPT2/CDC73* (1q31.2). Ген *CDC73* кодирует протеин парафибромин, который находится во всех клетках тела, и вовлекается в процесс геной транскрипции. В медицинской литературе описано примерно 200 случаев приблизительно из 50 семей. Данный синдром характеризуется множественными паратиреоидными аденомами и фиброоссеозными повреждениями (оссифицирующими фибромами) в верхней и нижней челюстях (см.: главы 25, 44). У больных данным синдромом часто развиваются рак тела матки, рак щитовидной железы и рак почки. Нередко при данном синдроме развиваются также рак яичка (смешанная герминативная опухоль с основным компонентом семиномы), рак поджелудочной железы, рак околощитовидной железы.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака яичка

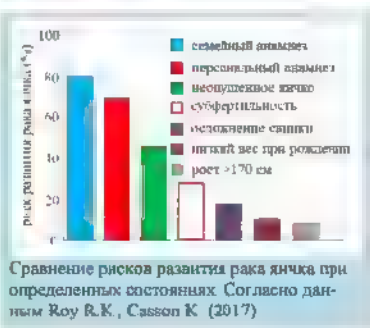
- рак яичка в персональном анамнезе
- рак яичка в семейном анамнезе
- крипторхизм в анамнезе
- гипоспадия в анамнезе
- субфертильность
- паховая грыжа в анамнезе
- высокий рост
- заражение HIV в анамнезе
- осложнения свинки в анамнезе
- прием диэтилstilбестрола в анамнезе у матери при соответствующей беременности
- недоншенность в анамнезе

Риск развития рака другого яичка в 500 раз выше у лиц с раком яичка в анамнезе по отношению к общему населению. Примерно у 2-4% лиц с раком яичка в анамнезе развивается рак другого яичка в течение следующих 20 лет. Риск развития рака второго яичка слабее ассоциируется с раком яичка запущенной стадии в анамнезе, что объясняется применением химиотерапии с использованием цисплатины, что может задерживать развитие рака в другом яичнике.

Риск развития рака яичка в 4-5 раз выше, если у отца в анамнезе был рак яичка, в 8-9 раз выше у тех, чей брат в анамнезе имел данное заболевание.

Рак яичка в 4-10 раз чаще наблюдается у лиц с крипторхизмом (в 3.5-14.5% случаев). При одностороннем крипторхизме риск развития рака примерно в 6 раз выше в не-

оссифицирующие фибромы наблюдаются в 40% случаев синдрома гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти, обнаруживаются в подростковом и молодом возрасте. Спорадическая оссифицирующая фиброма встречается крайне редко и наблюдается, напротив, у взрослых. Оссифицирующие фибромы, ассоциирующиеся с синдромом гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти, доброкачественные и малигнизуются крайне редко (в 0-5% случаев). Упомянутые опухоли растут экспансивно и могут демонстрировать локальную инвазию. В отличие от оссифицирующих фибром, опухоли Brothi (данные опухоли вызваны гиперпаратиреозидизмом) представляют собой явно литический очаг повреждения («опухоль Brothi») употребляется неправильно, так как она не является истинной опухолью) и не имеют склеротическую риму, которая патогномонична для первых.



опущенном, в 2 раза выше – в опущенном яичке по отношению к общему населению. Риск развития рака яичка в 4 раза выше при расположении яичка в брюшной полости по сравнению с расположением в паховом канале. Риск развития рака яичка в 2-6 раз выше у лиц с хирургической коррекцией в возрасте 11-13 лет в сравнении с теми, у кого коррекция была проведена в младшем возрасте. Механизм повышения риска рака яичка при крипторхизме неясен, но он может быть связан с процессами, вызываемыми самим крипторхизмом или внутриутробными причинами крипторхизма.

Рак яичка в 2-2,5 раза выше у лиц с *гипоспадиями*.

Риск рака яичка в 1,5-3 раза выше у мужчин с *половой слабостью*. Не исключается, что это связано с общими факторами, способствующими развитию мужской половой слабости и рака яичка.

Риск развития рака яичка примерно на 40-60% выше у лиц с *паховой грыжей* (или с паховой грыжей в анамнезе).

Риск рака яичка повышается на 11% на каждые 5 см *прироста в росте*.

Заражение HIV повышает риск развития рака яичка примерно на 35-80%. Считается, что в эре соответствующей антиретровирусной терапии риск не может остаться таким значительным.

По данным, *осложнения свинки в анамнезе* ассоциируются с повышением риска развития рака яичка.

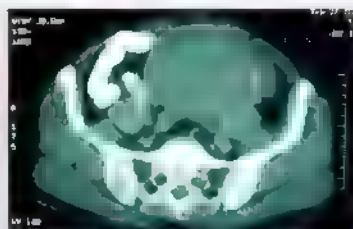
Подвержение воздействию диэтилstilбестрола во внутриутробном периоде классифицируется МАИЗО как возможная причина рака яичка. Упомянутый фактор повышает риск развития рака яичка в 2 раза. Диэтилstilбестрол – синтетический нестероидный аналог эстрогена, который впервые был синтезирован в 1938 г. и широко применен с 1940 по 1971 г. для предупреждения невынашивания беременности (см. глава 26). В настоящее время люди могут подвергаться воздействию диэтилstilбестрола в основном в составе молочных продуктов рогатого скота, в корм которых входит диэтилstilбестрол как пищевая добавка.

Риск развития рака яичка примерно на 30% выше у *недоношенных мужчин*. Риск выше в 4 раза у тех, кто родился на 22-29 неделе.

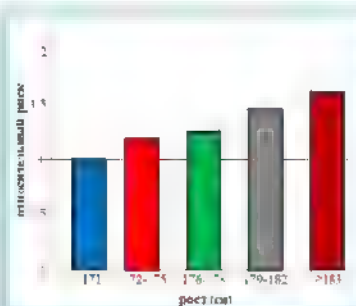
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака яичка

- избыточная масса тела
- задержка в половой зрелости

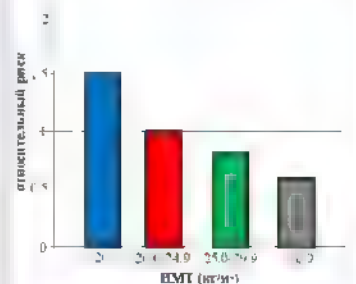
По данным, риск развития рака яичка примерно на 40% ниже у мужчин с *избыточной массой тела* (ИМТ >30) в сравнении с мужчинами со здоровой массой тела (ИМТ 20,0-29,9).



КТ картина рака (семинома) неопущенного левого яичка, расположенного в брюшной полости, у 40-летнего мужчины. Отда 7-х детей. Доступно по лицензии СС BY 4.0 Alshyarba M.H. *Biomed Res.* 2010, 21: 227-229.



Ассоциация между ростом тела и относительным риском развития рака яичка. Согласно данным Akre O et al (2000).



Ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) и относительным риском развития рака яичка. Согласно данным Akre O et al (2000).

Задержка в половой зрелости ассоциируется с понижением риска развития рака яичка на 16-19%.

Пути снижения риска развития рака яичка

Учитывая тот факт, что канцерогенные факторы в развитии рака яичка в большинстве случаев не известны, другие факторы (рак яичка, крипторхизм, наследственно-генетические мутации в персональном или семейном анамнезе) не могут быть предотвращены, профилактические меры для снижения риска данного рака не разработаны. Несмотря на это, определенные меры могут снизить риск развития рака яичка.

- хирургическую коррекцию крипторхизма следует провести до 11 лет.
- в случаях обнаружения *тестикулярной внутриэпителиальной неоплазии* при биопсии яичка (у больных с экстрагонадальной герминативной опухолью, атрофией яичка или при определении фертильности) рекомендуется выполнять орхиэктомию. По данным, в 50% случаев тестикулярной внутриэпителиальной неоплазии в течение 5 лет развивается рак яичка (70% в течение 7 лет). При ТИН следует отдавать предпочтение орхиэктомии над радиотерапией.

99% ТИН обнаруживается при биопсии яичка. Биопсия строго рекомендуется больным с высоким риском (атрофией яичка в возрасте <40 лет), при экстрагонадальной герминативной опухоли до химиотерапии или спустя >2 года после химиотерапии (химиотерапия ликвидирует 2/3 случаев ТИН), при герминативной опухоли контралатерального яичка. ТИН обнаруживается у 4-9% больных раком контралатерального яичка, у более 1/3 больных – с атрофией яичка (при объеме >2 мл в возрасте <40 лет), у 1/3 больных – с экстрагонадальной герминативной опухолью до химиотерапии.

ГЛАВА

33

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НЕГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

Негерминогенные опухоли (опухоли полового тяжа) яичка представляют собой редкие неоплазии и составляют 5–6% всех новообразований яичка. Данные опухоли в препубертальном периоде составляют более 10% случаев опухолей яичка. Leydig-клеточная опухоль составляет 3% опухолей яичка, и 80% случаев данной опухоли наблюдается у взрослых, 20% — у детей. Sertoli-клеточная опухоль составляет меньше 1% новообразований яичка, и 85% случаев указанной опухоли обнаруживается у взрослых среднего возраста, 15% — в детском возрасте.

Негерминогенные опухоли яичка наблюдаются в любом возрасте.

Факторы риска для развития негерминогенных опухолей яичка

Не известны

Заболевания, способствующие развитию негерминогенных опухолей яичка

- синдром McCune-Albright

Синдром McCune-Albright характеризуется триадой проявлений: фиброзной дисплазией костей, «пятнами от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) и преждевременным половым созреванием. Данный синдром развивается в результате соматических (постзиготических) мутаций в гене *GNAS* (20q13.32), который кодирует альфа-субъединицу белкового комплекса — гуанин-нуклеотид-связывающего протеина (G протеин), который участвует в трансдукции сигналов. Синдром McCune-Albright представляет собой редкое расстройство (распространенность 0,1 1/100 000). Фиброзная

Негерминогенные опухоли яичка наблюдаются в основном в нижеследующих гистологических вариантах

- Leydig-клеточная опухоль,
- Sertoli-клеточная опухоль,
- гранулезноклеточная опухоль

В большинстве случаев негерминогенные опухоли яичка бывают доброкачественными. В детском возрасте они очень редко демонстрируют злокачественную природу.

Примерно в 30% случаев Leydig-клеточная опухоль проявляется гинекомастией. 10% случаев гинекомастии связано с Leydig-клеточной опухолью и в 30% данных случаев гинекомастия проявляется раньше, чем образование в яичнике Leydig-клеточная опухоль сопровождающаяся гинекомастией, редко бывает злокачественной.

Дети с Leydig-клеточной опухолью нередко демонстрируют преждевременное половое созревание благодаря секретирующемуся опухолью андрогену. В целом, Leydig-клеточная опухоль в 30% случаев проявляет гормональную активность.

дисплазия может вовлекать в процесс как единственный, так и множественные участки скелета, что характеризуется хромотой и/или болью, порой патологическим переломом. Сколиоз наблюдается часто и может быть прогрессирующим. «Пятна от кофе с молоком» обычно проявляются в неонатальном периоде. Повреждение почек наблюдается у 50% больных данным расстройством. Наряду с преждевременным половым созреванием, при синдроме McCune-Albright могут наблюдаться другие эндокринные нарушения – гипертиреозидизм, синдром Cushing, избыток гормона роста и т.д. Степень поражения при данном синдроме зависит от пролиферации, миграции и выживания клеток, в которых мутирован указанный ген в течение процесса развития эмбриона. У 7% больных синдромом McCune-Albright развиваются доброкачественные опухоли костей, приблизительно у 1% больных – злокачественные. У мужчин синдромом McCune-Albright также высок риск развития опухолей полового тяжа яичка, особенно Leydig-клеточной опухоли.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием негерминогенных опухолей яичка

- комплекс Carney
- синдром Peutz-Jeghers
- синдром Klinefelter
- аореногенитальный синдром

Комплекс Carney (Carney complex) представляет собой аутосомно-доминантный синдром (в 30% случаев данное расстройство развивается в результате *de novo* мутаций в соответствующих генах) семейной неоплазии и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PRKARIA* (protein kinase A type I- α regulatory subunit, 17q24.2). Мутации в гене *PRKARIA* обнаруживаются в 65-80% случаев данного наследственного расстройства. 20% случаев комплекса Carney развивается в результате наследственных мутаций в гене *NC2* (2p16) (см.: главы 34, 36). Комплекс Carney характеризуется расстройством в пигментации кожи, миксомами, эндокринными опухолями (первичной пигментированной узловой надпочечниковой болезнью, опухолями гипофиза, раком щитовидной железы и т.д.) или эндокринной гиперактивностью и шванномами. Крупноклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль (LCCSCT large-cell calcifying Sertoli cell tumors) представляет собой редкое новообразование и наблюдается у одной трети больных комплексом Carney в первом десятилетии жизни и почти у всех взрослых больных. Следует отметить, что крупноклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль в 40% случаев связана с комплексом Carney и синдромом Peutz-Jeghers. Упомянутая опухоль в 20% случаев наблюдается двусторонне, и двусторонность в основном ассоциируется с комплексом Carney.

Гиперпигментация кожи при синдроме McCune-Albright характеризуется следующими признаками:

- контуры участков гиперпигментации демонстрируют неровные (зазубренные) границы, которые называются «побережье Мэна» ("coast of Maine"),
- участки гиперпигментации проявляют тенденцию иметь границу со средней линией тела,
- участки гиперпигментации имеют тенденцию сопровождать линии Лангганса (Langer's lines).

Следует отметить, что, когда участок гиперпигментации кожи (при других состояниях) проявляет ровные границы, тогда они называются «побережье Калифорнии» ("coast of California").



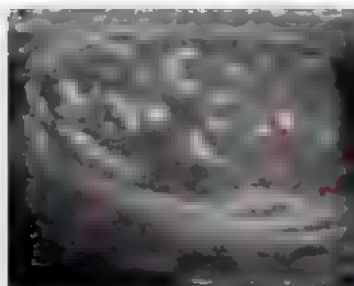
Лосковое оволосение (II стадия по шкале Tanner) и развитие гениталий у 5-летнего мальчика (А) с Leydig-клеточной опухолью яичка. Б – опухоль (Leydig-клеточная) правого яичка при УЗИ. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Alagha E et al *Cureus*, 2019, 11 (12) e6441

Следует отметить, что компоненты клинического спектра комплекса Samoy ассоциируются и с дефектом в каталитических субъединицах PRKACA (адrenalная гиперплазия) и PRKACB (пигментные пятна, миксома, опухоль гипофиза) PRKACA кодируется генами PRKACA (9p13.2) и PRKACB – геном PRKACB (1p31.1).

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3) и наследуются по аутосомно-доминантному типу. По данным, один из каждых 80 000–200 000 новорожденных рождается с данным синдромом. Примерно 25–45% лиц с синдромом Peutz-Jeghers не имеют семейного анамнеза, что указывает на постзиготическую (*de novo*) мутацию в данных случаях (см. глава 16). Синдром Peutz-Jeghers характеризуется гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта (особенно тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, периоральной, перианальной областях, в СОПР, на губах, на ладони и подошве) и очень высоким риском (90%) развития злокачественных опухолей определенных органов (рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака молочной железы и т.д.). Женщины с синдромом Peutz-Jeghers также склонны развивать характерную опухоль стромы полового тяжа яичника (опухоль стромы полового тяжа яичника с ангулярными трубчочками), которая по гистологическим особенностям находится между герминогенными опухолями и Sertoli-клеточной опухолью, или включает в себя ткани обеих опухолей (см. глава 24). Для синдрома Peutz-Jeghers также характерно частое развитие муцинозных опухолей яичника и фаллопиевой трубы.

Мужчины с синдромом Peutz-Jeghers склонны развивать крупноклеточную кальцифицирующую Sertoli-клеточную опухоль (см. выше). Следует отметить, что крупноклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль, ассоциирующаяся с синдромом Peutz-Jeghers, часто бывает двусторонней или мультифокальной. Указанная опухоль в большинстве случаев характеризуется эстрогенной активностью, что проявляется гинекомастией и преждевременным созреванием скелета. Гинекомастия у соответствующих больных в большинстве случаев является основным симптомом, приводящим больных к врачу. Крупноклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль в большинстве случаев имеет доброкачественную природу и в 20% случаев малигнизируется.

Синдром Klinefelter (47,XXY) представляет собой самый распространенный вариант анеуплоидии и характеризуется высоким риском развития опухоли из герминативных клеток, чаще всего первичных медиастинальных опухолей. Один из каждых 650 детей мужского пола рождается с данным синдромом. Представители семей с синдромом



Крупноклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная тестикулярная опухоль маленького размера у молодого больного комплексом Samoy. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Courcoutsakis N.A. et al. *Insights Into Imaging*, 2013, 4: 119–133.

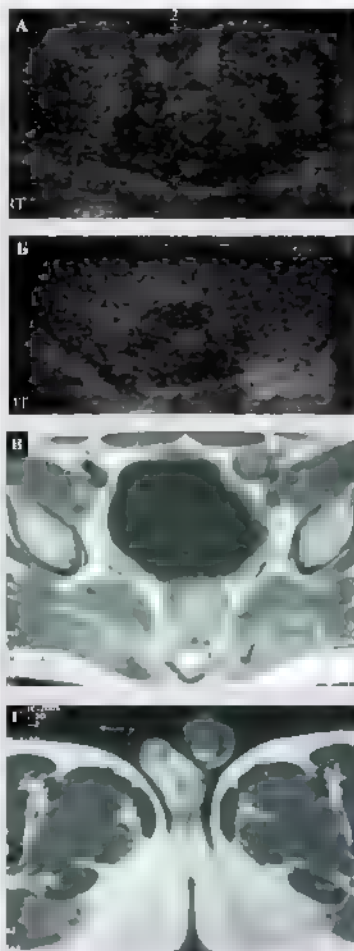


Гинекомастия (III стадия по шкале Tanner) у 13-летнего близнеца (А и Б, соответственно) с синдромом Peutz-Jeghers, у которых также была обнаружена двусторонняя кальцификация обеих яичек при ультразвукографии, что соответствует крупноклеточной кальцифицирующей Sertoli-клеточной тестикулярной опухоли. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Di Grezia G. et al. *J Med Case Rep*, 2014, 8: 440–444.

Klinefelter имеют в 6-10 раз выше риск развития опухолей из герминативных клеток, в том числе рака яичка. У 5% больных синдромом Klinefelter могут обнаружиться Leydig-клеточные опухоли (лейдигома), 10% которых могут быть злокачественными.

Врожденная адренальная гиперплазия (адреногенитальный синдром), представляет собой группу наследственных (аутосомно-рецессивных) расстройств, которые характеризуются дефицитом одного из ферментов для синтеза гормонов – стероидных гормонов коры надпочечника. Данная патология развивается в результате наследственных мутаций в генах *CYP21A2* (6p21.33), *CYP11B1* (8q24.3), *CYP17A1* (10q24.32), *HSD3B2* (1p12), *CYP11A1* (15q24.1), *STAR* (8p11.23) или *CYPOR* (7q11.23), которые кодируют специфические ферменты из семейства ферментов цитохром P450 (см. глава 36). Наследственная мутация в гене *CYP21A2* является самой распространенной причиной данного расстройства (характеризуется дефицитом 21-гидроксилазы) и затрагивает одного из каждых 10 000-15 000 новорожденных. Указанный фермент катализирует предпоследний этап синтеза кортизола. У детей с частичным дефицитом фермента 21-гидроксилазы наблюдается избыточная продукция андрогенов. Поэтому у девочек с данным синдромом наблюдается вирилизация, у мальчиков – преждевременное созревание. У новорожденных девочек наружные половые органы (клитор, большие половые губы) нередко напоминают мужские половые органы (соответственно, пенис и двудолевую мошонку), что называется женским псевдогермафродитизмом. В зависимости от мутированных генов, которые упомянуты выше, может произойти дефицит 11-гидроксилазы (катализирует последний этап синтеза кортизола), 17-гидроксилазы (дефицит данного фермента ведет к дефициту эстрогенов и андрогенов, что приводит к половому инфантилизму) или 18-гидроксилазы (дефицит данного фермента проявляется дефицитом альдостерона).

Многие больные врожденной адrenalной гиперплазией демонстрируют увеличенный надпочечник (гиперпластическую адреномегалию). Опухоли надпочечника развиваются у 11-82% больных врожденной адrenalной гиперплазией. В литературе немало случаев Leydig-клеточной опухоли, ассоциированных с адреногенитальным синдромом. У взрослых больных наследственной адrenalной гиперплазией часто (в 50-95% случаев) обнаруживается опухоль эктопированной надпочечниковой ткани в яичках (*testicular adrenal rest tumor – TART-опухоль*), которая представляет собой доброкачественное новообразование и находится в средостении яичка. Следует отметить, что дифференцировать Leydig-клеточную опухоль от TART-опухоли не представляется легкой задачей при врожденной адrenalной гиперплазии.



Leydig-клеточная опухоль и TART-опухоль яичка у больного врожденной адrenalной гиперплазией. В возрасте двух лет у больного выявлены характерные признаки врожденной адrenalной гиперплазии благодаря дефициту 11β-гидроксилазы. А и Б – билатеральные гипогонадные гетерогенные массы при ультразвукографии яичек, В – эктопическое положение левого яичка (рядом с общими подвздошными сосудами) при T1W MPT, Г – гипointенсивный очаг в придатке правого яичка (лейдигома) при T2W MPT. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Charfi N et al. Case Rep Urology, 2012, Article ID 648643.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития негерминогенных опухолей яичка

- крипторхизм в анамнезе

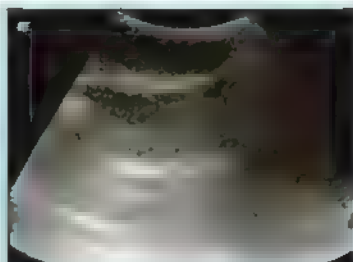
По данным, *крипторхизм в анамнезе* ассоциируется с повышением риска для развития негерминогенных опухолей яичка так же, как для герминогенных новообразований данного органа

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития негерминогенных опухолей яичка

Не известны

Пути снижения риска развития негерминогенных злокачественных опухолей яичка

Учитывая тот факт, что опухоли полового тяжа яичка представляют собой редкие новообразования и факторы окружающей среды, способствующие развитию данных опухолей, не известны, то не разработаны и меры, которые могли бы снизить риск развития упомянутых новообразований



Leydig-cell tumor in 29-year-old patient with cryptorchidism in the anamnesis. Available under license CC BY 4.0 Cheorghusan-Galatana A A *BMJ Res Notes* 2014 7 666-661

ГЛАВА

34

ФАКТОРЫ И
ЗАБОЛЕВАНИЯ,
СПОСОБСТВУЮЩИЕ
РАЗВИТИЮ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы составляет примерно 3% всех злокачественных опухолей (в США – 0,92% у мужчин, 2,9% у женщин). В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 586 202 (в 2012 г. – около 298 000) новых случаев рака щитовидной железы (57 709 – в ЕС). Рак щитовидной железы занимает 10-е место среди всех злокачественных опухолей по всему миру (за исключением рака кожи).

Так же, как другие заболевания данного органа, рак щитовидной железы у женщин наблюдается чаще в сравнении с мужчинами (3:1). Несмотря на то, что рак щитовидной железы может встречаться в любом возрасте, он в основном наблюдается у людей старше 30 лет.

В последние десятилетия наблюдается повышение показателей заболеваемости раком щитовидной железы (исключительно папиллярным раком) в западных странах, причина чего до конца не известна. В течение последних трех десятилетий данный показатель повысился в 2,5 раза по обоим полам в Великобритании. Годовой темп повышения заболеваемости в США составлял 2,4% с 1980 г. по 1997 г., 6,6% – с 1997 г. по 2009 г. Несмотря на глобальное повышение заболеваемости данным раком, в Швеции и Норвегии данный показатель демонстрирует спад.

Наивысший показатель заболеваемости раком щитовидной железы по всему миру наблюдается на Гавайях, где данный показатель составляет примерно 12 100 000 у женщин, 4,5 100 000 у мужчин. Самая низкая заболеваемость раком щитовидной железы наблюдается в Польше – 1,4 100 000 у женщин и 0,5 100 000 у мужчин в год.

Несмотря на темп повышения заболеваемости раком щитовидной железы, смертность от данной опухоли составляет 0,5 случаев на 100 000 населения в год по всему миру. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 43 646 (в

Реальная заболеваемость раком щитовидной железы намного выше заболеваемости, полученной от эпидемиологических данных. *Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы* (ПМКЩЖ) обнаруживается в 5–9% случаев аутопсии (в случаях смерти не от рака щитовидной железы). Согласно результатам скрининга, в Японии у 3,5% женщин обнаружилась ПМКЩЖ, что в 1 000 раз превышало распространенность клинически обнаруженного рака данного органа. Следует отметить, что, согласно ВОЗ, ПМКЩЖ представляет собой особую подгруппу папиллярного рака размером до 10 мм.

В заболеваемости раком щитовидной железы наблюдается бимодальный пик распределения заболевания: в молодом возрасте пик заболеваемости связан с папиллярным и фолликулярным раком, в старшем возрасте – с анапластической карциномой. Это объясняет причину того, что рак щитовидной железы в молодом возрасте имеет лучший прогноз по отношению к старшему возрасту. Следует отметить, что у женщин пик заболеваемости наблюдается в возрасте 40–50 лет, у мужчин – 60–70 лет.

2012 г. — около 37 800) случаев смерти от рака щитовидной железы (в ЕС — 3 993), что составило 0,4% всех случаев смерти от злокачественных заболеваний

Факторы риска для развития рака щитовидной железы

- *подвержение воздействию радиоактивного излучения*
- *дефицит йода в пищевом рационе*
- *избыток йода в пищевом рационе*

Подвержение воздействию рентгеновского и гамма-излучения классифицируется МАИЗО как одна из причин рака щитовидной железы. Данный фактор играет большую роль в повышении риска развития рака щитовидной железы. В Великобритании 1% случаев рака щитовидной железы связан с подвержением воздействию упомянутого фактора. Источниками такого излучения являются аварии на ядерных электростанциях и взрывы ядерных бомб. Поэтому риск развития данного рака слишком высок у оставшихся в живых людей (возрастом <20 лет) после взрыва атомной бомбы и у жителей загрязненных радиоактивными веществами регионов после аварий атомных электростанций, а также у лиц, получивших лучевую терапию в области головы и шеи в детстве. Величина риска очень зависит от дозы радиотерапии и от возраста ребенка, в каком возрасте он получил лучевое лечение. Риск развития рака щитовидной железы в 10–15 раз выше у лиц, получивших радиотерапию в дозе 10–30 Gy в детстве. Более высокая доза радиотерапии и более младший возраст ребенка еще больше повышают риск. В последнем случае риск развития рака щитовидной железы повышается примерно в 50 раз. Рак щитовидной железы обычно развивается спустя в среднем 25 (5–50) лет после подвержения воздействию радиоактивного излучения. По данным, проведение лечения I¹³¹ по поводу доброкачественных заболеваний не повышает риск развития рака щитовидной железы.

До сих пор не ясно, во сколько повышается риск развития рака щитовидной железы под воздействием рентгеновских лучей для диагностических целей. По данным, проведение КТ головы в детстве повышает риск развития рака щитовидной железы на 33–78%.

Последние данные показывают, что после Чернобыльской атомной катастрофы (в апреле 1986) у женщин в Беларуси заболеваемость повышена в 12 раз. Следует отметить, что риск развития рака щитовидной железы после подвержения воздействию радиоактивного излучения особенно высок у женщин. Риск для развития рака щитовидной железы примерно в 3 раза выше у людей, вовлеченных в работы по устранению последствий аварии в Чернобыле.

Рак щитовидной железы демонстрирует следующие гистологические варианты

- папиллярный рак 70–75%,
- фолликулярный рак 15–25%,
- Hurtle-клеточный рак 3–10%,
- анапластическая карцинома 2%,
- медулярный рак 5–10%.

Папиллярный рак обнаруживается в молодом возрасте, в основном не случается развиваются лимфогенный метастаз при диагностике. Характеризуется благоприятным прогнозом.

Низкая заболеваемость *фолликулярным раком* наблюдается в возрасте 40–50 лет. По сравнению с папиллярным раком редко дает лимфогенный метастаз. Характеризуется благоприятным прогнозом.

Hurtle-клеточный рак представляет собой разновидность фолликулярного рака, но более агрессивного характера.

Анапластическая карцинома наблюдается в возрасте старше 60 лет и характеризуется очень агрессивным клиническим течением. Быстро распространяется на соседние анатомические структуры, и часто дает метастазы в отдаленные органы.

Медулярный рак демонстрирует типичное вялое клиническое течение, часто дает лимфогенный метастаз, отдаленные метастазы развиваются на поздних стадиях.

Щитовидная железа является чувствительным к воздействию хронической ионизирующей радиации органом. У 35% жителей, переживших аварию ядерного реактора на АЭС Фукусима-1 в 2011, развились узлы и кисты щитовидной железы к 2013 г. Подвержение воздействию ионизирующей радиации низкой или умеренной дозы может привести к развитию папиллярной микрокарциномы даже у взрослых. Повышение риска для развития рака щитовидной железы начинается спустя 5–10 лет после подвержения воздействию ионизирующей радиации и продолжается около 40 лет.

Подвержение воздействию радиоактивного излучения в старшем возрасте не представляет большого риска для развития рака щитовидной железы. Следует отметить, что подвержение воздействию радиоактивного излучения особенно повышает риск у людей с дефицитом йода в сравнении с людьми с нормальным уровнем йода в организме.

В развитии фолликулярного рака щитовидной железы основную роль играет *недостаток йода в диете*. Недостаток йода в диете может также повышать риск развития папиллярного рака щитовидной железы, если человек раньше подвергался воздействию радиоактивного излучения.

По данным, *употребление продуктов, богатых йодом* морских продуктов в тех регионах, где активные вулканы близки к местам добычи этих продуктов (например, на Гавайях или в Исландии), ассоциируется с высокой заболеваемостью папиллярного рака щитовидной железы.

Следует отметить, что 1% случаев рака щитовидной железы связан с образом жизни.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака щитовидной железы

Несмотря на то, что в Синих Книгах ВОЗ сообщается, что конкретные предраковые заболевания, способствующие развитию рака щитовидной железы, неизвестны, некоторые патологии указанного органа предполагаются с возможным риском озлокачествления:

- *фолликулярная аденома*
- *атипичическая аденома*
- *гиперпластический аденоматозный узел*
- *тиреозидит, ассоциированный с радиотерапией*
- *аутоиммунный тиреозидит Hashimoto*
- *ожирение*

Доброкачественная пролиферация фолликулярных клеток щитовидной железы ведет к развитию различных образований: фолликулярной аденомы, гиперпластического аденоматозного узла и дисгормоногенного зоба. Есть данные о том, что рак щитовидной железы ассоциируется с указанными новообразованиями щитовидной железы. Примерно в 7-17% случаев солитарных узлов щитовидной железы при патогистологическом исследовании резектата обнаруживаются очаги тиреоидной микрокарциномы. 2% случаев рака щитовидной железы развивается на фоне тиреоидных узлов. Есть данные о том, что по мере увеличения титра TSH в крови выше нормы повышается и частота наличия папиллярного рака щитовидной железы у больных с «холодными» тиреоидными узлами.

Фолликулярная аденома – это доброкачественное моноклональное новообразование, окруженное капсулой с сохранением железистоподобной структуры. Фолликулярные

По рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ ежедневный прием йода должен составлять 90 мкг для малышей и маленьких детей (до 6 лет), 120 мкг для детей 6-12 лет, 150 мкг для подростков, молодых и пожилых людей, 250 мкг для беременных и вскармливающих грудью женщин.

Йодирование поваренной соли впервые внедрено в 1920 гг. и к 2015 году около 100 стран присоединились к данной программе. Основным источником йода в диете являются морские рыбы и ракообразные. Количество йода в ракообразных достигает 120 мкг/100 г.

По рекомендациям ВОЗ, недостаточность или достаточность йода в диете оценивается средней концентрацией йода в моче по следующим критериям:

- <20 мкг/л – тяжелый дефицит,
- 20-49 мкг/л – умеренный дефицит,
- 50-99 мкг/л – легкий дефицит,
- 100-299 мкг/л – достаточный,
- >300 мкг/л – избыточный.

Фолликулярная аденома представляет собой самое распространенное новообразование щитовидной железы. Данное новообразование делит общий фактор риска (дефицит йода в организме) с фолликулярным раком щитовидной железы. Фолликулярная аденома обнаруживается в 3-4% случаев аутопсии. По данным патогистологического исследования удаленного препарата, соотношение фолликулярной аденомы к фолликулярной карцинома составляет 1:1. Большинство случаев фолликулярной аденомы клинически и биохимически имеет эутиреоидное состояние, и всего лишь 10% случаев данного новообразования представляют собой токсическую аденому. Фолликулярные аденомы в большинстве случаев демонстрируют «холодный очаг» при радионуклидном исследовании. Цитологически отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака представляется невозможным.

аденомы развиваются на фоне нормальной щитовидной железы и почти всегда бывают солитарными. Фолликулярная аденома не подвергается дегенеративным изменениям – гемморрагия, инфаркту или некрозу (если не была проведена аспирационная биопсия тонкой иглой). Фолликулярная аденома в 4 раза чаще наблюдается у женщин в сравнении с мужчинами. В 10% случаев указанное новообразование функционально активно и вызывает субклинический гипертиреоз или явный тиреотоксикоз. 2% случаев тиреотоксикоза проявляется в связи с фолликулярной аденомой. Фолликулярная аденома описывается как потенциальное предраковое заболевание во многих руководствах и обзорах, потому что морфологическая структура и генетические изменения при указанной патологии очень схожи с теми при дифференцированном раке (папиллярном или фолликулярном) щитовидной железы. Несмотря на это, фолликулярная аденома не принимается как предраковое заболевание с высоким риском озлокачествления и профилактические хирургические операции не рекомендуются при указанной патологии из-за низкой частоты перерождения. Термин «*атипическая аденома*» применяется для тех случаев, когда аденома демонстрирует необыкновенную гистологическую архитектуру и нуклеарную атипию. На самом деле, во многих случаях атипические аденомы являются папиллярным раком щитовидной железы.

Гиперпластические аденоматозные узлы щитовидной железы обычно развиваются на фоне узлового зоба. Они отличаются от фолликулярной аденомы тем, что не имеют развитую фиброзную капсулу и часто бывают множественными. Кроме того, в отличие от фолликулярных аденом, гиперпластические аденоматозные узлы демонстрируют гетерогенную архитектуру (фолликулярные аденомы имеют гомогенную гистеоархитектуру). В отличие от фолликулярных аденом, гиперпластические аденоматозные узлы имеют различные формы дегенеративных изменений – гемморрагию, инфаркт, некроз и кисты. Оба образования имеют четкий контур и растут медленно.

Тиреоидит, развивающийся после подвергания воздействию радиоактивного излучения, имеет высокий риск для развития рака щитовидной железы.

Есть достоверные данные о том, что атипические узлы, развивающиеся при *аутоиммунном тиреоидите Hashimoto*, имеют риск перерождения в рак щитовидной железы. По данным, приблизительно четверть случаев папиллярного рака щитовидной железы ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом.

Ожирение классифицируется МАИЗО как одна из причин рака щитовидной железы. Риск рака щитовидной железы на 27-62% выше у лиц с ожирением (ИМТ >30). По данным, 8% случаев рака щитовидной железы в Великобритании связано с ожирением и избыточной массой тела.

Как упомянуто выше, цитологически и гистологически дифференцировать фолликулярную аденому от фолликулярного рака не представляется возможным. Единственным патологическим критерием фолликулярного рака является инвазия процесса в капсулу. Поэтому патологическое исследование периферической области данных новообразований является более разумным подходом.

Гиперпластические аденоматозные узлы могут быть злокачественного (благодаря дефициту йода в диете) или спорадического характера (причина не известна). По отношению к мужчинам гиперпластические аденоматозные узлы в 20 раз чаще наблюдаются у женщин.

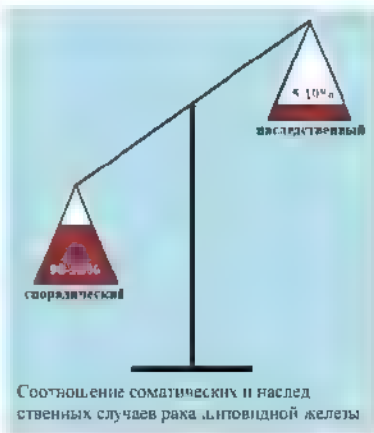
Гиперпластические аденоматозные узлы и фолликулярная аденома не имеют различные ультрасонографические и цитологические особенности. Побочная папиллярная микрокаринома обнаруживается в 5-10% случаев гиперпластических аденоматозных узлов.

90-95% случаев тиреоидита Hashimoto (болезни Hashimoto) наблюдается у женщин, чаще всего в возрасте 45-65 лет. Данная болезнь также называется *хроническим аутоиммунным лимфопролиферативным тиреоидитом*. Описаны семейные случаи. У светлокожих людей встречается чаще по сравнению с темнокожими.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака щитовидной железы

Семейный рак щитовидной железы составляет 10% случаев карциномы данного органа. Нижеследующие наследственные синдромы ассоциируются с определенной частотой семейного рака щитовидной железы

- семейный медулярный рак щитовидной железы
- синдром MEN2
- дисгормоногенетический зоб
- семейный немедулярный рак щитовидной железы
- синдром Cowden
- комплекс Carney
- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром Turcot
- синдром Werner
- наследственные мутации в гене CHEK2
- рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы
- синдром Pendred
- синдром светлой плеврорупульмонарной бластомы



Большинство случаев семейного рака щитовидной железы – это семейный немедулярный рак щитовидной железы



Несмотря на то, что наследственный характер медулярного рака щитовидной железы не вызывает никаких сомнений, генетическая предрасположенность для развития дифференцированного рака – фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы (только в 5-6% случаев дифференцированный рак щитовидной железы носит семейный характер) наблюдается редко

Медулярный рак в 25% случаев передается наследственно благодаря наследственным мутациям в соответствующих генах. Такие случаи медулярного рака щитовидной железы называются *семейным медулярным раком щитовидной железы*. Следует отметить, что наследственные формы медулярного рака наблюдаются в детском и юношеском возрасте. Семейный медулярный рак щитовидной железы может встречаться как отдельно, так и с другими эндокринными опухолями. Комбинация семейного медулярного рака щитовидной железы с другими эндокринными неоплазиями называется *множественной эндокринной неоплазией 2 (MEN 2 – multiple endocrine neoplasia 2)*. Семейный медулярный рак щитовидной железы и синдром MEN 2 развиваются в результате наследственных гетерозиготных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *RET* (10q11.21). Упомянутый ген обеспечивает инструкцией при синтезе специфического протеина, который участвует в сигнальной трансдукции и является важным протеином в развитии автономной нервной системы и энтерических нейронов

MEN 2 очень редкий синдром, примерно один из каждых 35 000-200 000 новорожденных рождается с этим

Известно более 25 различных мутаций, которые ответственны за проявления MEN 2. MEN 2a чаще всего развивается благодаря мутации, при которой аминокислота цистеин в положении 634 замещается аминокислотой аргинином (обозначается как Cys634Arg или C634R). Более 90% случаев MEN 2b ассоциируется с мутацией в гене *RET*, при которой аминокислота метионин в положении 918 заменяется аминокислотой треонином (обозначается как Met918Thr или M918T).

расстройством В 70-100% случаев данный синдром ассоциируется с медуллярным раком щитовидной железы

Выделяют два подтипа синдрома MEN 2: *MEN 2a* (синдром Sipple) и *MEN 2b*, развитие которых связано с мутациями в гене *RET*. *MEN 2b* иногда называют *MEN 3*. При *MEN 2a* медуллярный рак щитовидной железы (почти у всех больных, часто билатерально) ассоциируется с феохромоцитомой (в 50% случаев) и/или опухолями паращитовидной железы (в 20% случаев). Поэтому *MEN 2a* иногда называется синдромом *PMP* (pheochromocytoma, medullary carcinoма, parathyroid tumor). При *MEN 2b* медуллярный рак щитовидной железы сочетается с феохромоцитомой и доброкачественными новообразованиями нервных окончаний нейрофибромами органов полости рта и кишечника (синдром *MPM* medullary carcinoma, pheochromocytoma, mucosal neuromatosis). *MEN 2b* гораздо реже наблюдается по сравнению с синдромом *MEN 2a*. Другими словами, всего 5-10% случаев *MEN 2* наблюдается в подтипе *MEN 2b*.

Медуллярный рак при *MEN 2a* развивается в первом же году жизни и характеризуется большей агрессивностью. Семейный медуллярный рак щитовидной железы иногда принимается как третий подтип синдрома *MEN 2*. Примерно 35% случаев синдрома *MEN 2* наблюдается в варианте семейного медуллярного рака щитовидной железы. Иногда отдельные представители семей с семейным медуллярным раком щитовидной железы демонстрируют эндокринопатию в виде феохромоцитомы или гиперпаратиреозидизма.

Синдром семейного немедуллярного рака щитовидной железы является самостоятельной клинической единицей и характеризуется высокой частотой множественных очагов рака в ассоциации со множественными доброкачественными узлами в щитовидной железе или без них. Синдром семейного немедуллярного рака щитовидной железы представляет собой генетически гетерогенное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), и наличие билатеральных и мультифокальных очагов карциномы (синхронно или в ближайшем будущем) – это основная особенность упомянутого синдрома. Данный синдром развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций в одном из следующих генов: *PTC1* (10q11-12), *MNG1* (14q21), *PTCPRN* (обозначается также как *PRN1* 1q21), *TCO* (19p13.2), *SRGAP1* (12q14.2), *FOXO1* (9q22.23), *HABP2* (10q25.3), *NMT3* (раньше обозначался как *NMT1* 2q21). В зависимости от гена, в котором произошла наследственная мутация, рак щитовидной железы может демонстрировать папиллярную карциному (при мутациях в генах *PTC1*, *MNG1*, *PTCPRN*, *SRGAP1*, *FOXO1*, *HABP2*), папиллярный рак с клеточной оксифилией (при мутациях в гене *TCO*) или фолликулярную карциному (при мутациях в гене *NMT3*), может сочетаться с мультинодулярным зобом (при мутациях в гене *MNG1*), опухолями почки (при мутациях в гене

Определенные мутации, приводящие к другим заменам в аминокислотах, ассоциируются с семейным медуллярным раком щитовидной железы. Таким образом, в 95% случаев *MEN 2a*, в 85% – семейного медуллярного рака щитовидной железы обнаруживаются соответствующие мутации в гене *RET*. Важно отметить, что мутации в гене *RET* (существует 200 таких разных мутаций) являются еще основными причинами болезни Hirschprung и феохромоцитомы.



Невринома языка у 18-летней больной синдромом *MEN2b*. Клинически у больной также зоб с большим узлом в правой доле щитовидной железы. Патогистологическое исследование биоптата, полученного тонкой иглой, подтвердило медуллярную карциному щитовидной железы. Доступно по лицензии CC BY 3.0: Shahbazan B. Case Reports in Medicine, 2012, Article ID 491054

Семейный немедуллярный рак щитовидной железы делится на две группы: первая группа включает в себя наследственные синдромы неоплазий, при которых с различной частотой наблюдается и рак щитовидной железы (синдром Cowden, комплекс Carney, синдром семейного аденоматозного полипоза, синдром Wermer и т.д.); вторая группа характеризуется тем, что при соответствующих синдромах основной опухолью является рак щитовидной железы и с различной частотой могут наблюдаться и другие неоплазмы (синдром семейного папиллярного рака, синдром семейного папиллярного рака с папиллярным ренально-клеточным раком, синдром семейного папиллярного рака с множественным узловатым зобом). Вторая группа семейного немедуллярного рака щитовидной железы представляет собой синдром семейного немедуллярного рака щитовидной железы.

PTCPRN) или развиваться без сочетания с другими новообразованиями (при мутациях в остальных генах)

При синдроме семейного немедулярного рака щитовидной железы процесс обнаруживается чаще в более молодом возрасте по сравнению со спорадическими случаями рака указанного органа. Как сказано выше, гистологический вариант рака щитовидной железы при данном синдроме чаще всего (в 85% случаев) демонстрирует папиллярный рак, но нередко наблюдается смешанный – папиллярный и фолликулярный рак вместе.

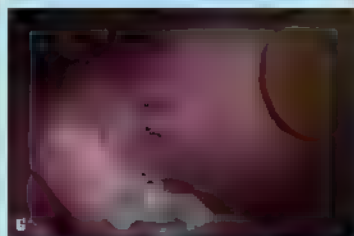
Дисгормонагенетический зоб характеризуется тиреоидной гиперплазией, которая возникает в связи с наследственным, аутосомно-рецессивным дефектом в синтезе гормонов щитовидной железы. Данное расстройство развивается в результате гомозиготных (или компаунд-гетерозиготных) мутаций в генах (в одном или в некоторых одновременно) *TG* (8q24.22), *SLC5A5/NIS* (19p13.11), *SLC26A4/PDS* (7q22.3), *DUOXA2* (15q21.1), *TPO* (2p25.3), *IYD/DELHI* (6q25.1). *TG* и *TPO* являются самыми часто ассоциированными с данным расстройством мутированными генами. В большинстве случаев заболевание проявляется в раннем детстве, в связи с чем у соответствующих детей может наблюдаться задержка роста. Патологически дисгормонагенетический зоб мультинодулярный. Выраженная нуклеарная атипия, увеличенное ядро клеток и фиброз, который отделяет узлы и имитирует неравномерный рост, являются особенностями дисгормонагенетического зоба, которые путают с признаками злокачественного процесса. Примерно в 5% случаев дисгормонагенетического зоба развивается рак (чаще фолликулярный, чем папиллярный) щитовидной железы.

Синдром Cowden (синдром множественных гамартом) представляет собой редкое наследственное расстройство (распространенность – 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев синдрома Cowden (см. главы 17, 21). Синдром Cowden наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется развитием множественных гамартм (почти во всех случаях) и злокачественных опухолей (в основном рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака тела матки). Тиреоидная неоплазия при синдроме Cowden представляет собой самую частую экстракраниальную форму новообразований. У 65% соответствующих больных наблюдаются тиреоидные патологии разного рода, которые типично затрагивают фолликулярные клетки (лимфоцитарный тиреоидит, множественные аденоматозные узлы, фолликулярные аденомы, карциномы и т.д.). Более 90% больных синдромом Cowden проявляют манифестацию синдрома к возрасту 20 лет. К концу третьего десятилетия почти у всех больных (99% больных) развивается как минимум одна

Семейный рак щитовидной железы может брать свое начало от С-клеток, продуцирующих кальцитонин (*семейный медулярный рак щитовидной железы*) или от фолликулярных клеток (*семейный немедулярный рак щитовидной железы*). Несмотря на то, что большинство случаев рака, развивающегося от фолликулярных клеток щитовидной железы (папиллярного и фолликулярного рака), спорадическое, у 5-6% больных он носит наследственный характер.

Дисгормонагенетический зоб представляет собой генетически обусловленную тиреоидную гиперплазию и является второй (10-15%) после тиреоидной дисгравии причиной врожденного гипотиреоза. Распространенность составляет 1 300 000-50 000 новорожденных. У женщин наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Дисгормонагенетический зоб, ассоциированный с мутированным геном *DUOXA2* (*DUOX2*), наследуется по аутосомно-доминантному типу, в отличие от других генов, вовлеченных в развитие данного расстройства.



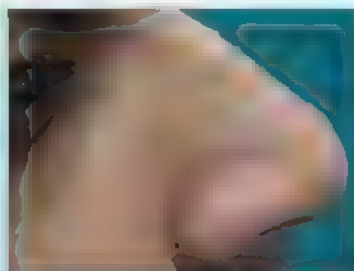
Узловатое повреждение в виде буллезных нижней губы и слизистой оболочки полости рта у 22-летнего мужчины с синдромом Cowden. У больного в анамнезе рак щитовидной железы. С разрешения Oliveira M.A. et al. *Dermatol Online J.* 2010; 16 (1)

патогномоничное мукокутанеальное образование. Рак щитовидной железы при синдроме Cowden развивается в 5-15% случаев и склонен демонстрироваться в варианте фолликулярного (иногда папиллярного) рака. Следует отметить, что медуллярный рак щитовидной железы не наблюдается как часть клинического спектра при синдроме Cowden.

Некоторые исследователи с уверенностью заявляют, что синдром Cowden и синдром Bannayan-Riley-Ruvalcaba, одни и те же синдромы, проявляющиеся только в разных возрастах. Тиреоидные патологии при втором синдроме обнаруживаются примерно 8-10 лет раньше. Следует отметить, что синдром Bannayan-Riley-Ruvalcaba тоже развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN*.

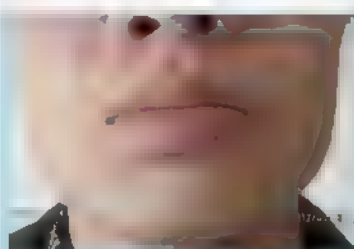
Комплекс Carney (Carney complex) в 80% случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *PRKARIA* (17q24.2, protein kinase A type I-alpha regulatory subunit) и представляет собой аутосомно-доминантный синдром семейной неоплазии, ассоциирующийся с раком щитовидной железы, диагностируется, в среднем, в возрасте 20 лет. В 20% случаев комплекс Carney развивается в результате наследственных мутаций в гене *CNC2* (2p16). По этой причине, согласно тому, какой ген подвергся мутации, некоторые авторы выделяют комплекс Carney 1 и комплекс Carney 2. Комплекс Carney характеризуется расстройством в пигментации кожи, миксомами, эндокринными опухолями (первичной пигментированной узловой адренокортикальной болезнью, опухолями гипофиза, Sertoli-клеточной и Leydig-клеточной опухолями, раком щитовидной железы и т.д.) или эндокринной гиперактивностью и шванномами. Бледно-коричневые или черноватые пигментные пятна на коже – самые часто наблюдающиеся проявления комплекса Carney, и число данных пятен типично повышается в пубертатном периоде. Миксомы сердца наблюдаются в юношеском периоде и манифестируются интракардиальной обструкцией, эмболическими случаями и сердечной недостаточностью. Миксомы могут развиваться и в других местах – на коже, в молочной железе, в ротоглотке и в женском генитальном тракте. Кутанеальная миксома наблюдается у 30-55% больных комплексом Carney и в основном обнаруживается в веке, наружном ушном канале, соске молочной железы и гениталии.

Первичная пигментированная узловая адренокортикальная болезнь (PPNAD – primary pigmented nodular adrenocortical disease), которая вызывает синдром Cushing, является самой часто встречающейся эндокринной опухолью (примерно в 25% случаев) при комплексе Carney. Гигантоклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль (LCCSCT – large-cell calcifying Sertoli cell tumors) наблюдается у одной трети в первом десятилетии жизни, и почти у всех взрослых мужчин. У 10% больных с комплексом Carney наблюдается акромегалия (благодаря аденоме, про-



Характерные для синдрома Cowden кожные папулы у предыдущего больного

Пальмарные ямочки (palmar pits) характерно наблюдаются при синдроме Gorlin и при синдроме Cowden



Характерны пигментные пятна на коже лица и на нижней губе у 22-летнего больного комплексом Carney. У больного также была выявлена миксома во всех камерах сердца (размером варьирующимся от 2,2 см до 7,5 см). У 14-летнего брата больного имелись множественные пигментные пятна на лице. Через год тоже были выявлены множественные миксомы в левом предсердии и в обоих желудочках сердца. У обоих больных была выявлена мутация (c49_492delTG) в гене *PRKARIA*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Courcotsakis N A. et al. *Insights Into Imaging*, 2015, 13: 83-88.



Характерная пигментация (!) на красной кайме губ у больного комплексом Carney. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Courcotsakis N A. et al. *Insights Into Imaging*, 2013, 4: 119-133.

дуцирующей соматотропный гормон) и у 10% – псамматозные меланотические шванномы. Эти шванномы псамматозными называются потому, что в них обнаруживаются очаги кальцификации при микроскопии (от греческого *psammos* – «песок»). Псамматозные меланотические шванномы могут наблюдаться в спинальных нервах, в желудочно-кишечном тракте, в мягких тканях конечностей. Половина случаев псамматозных меланотических шванном встречается как элемент комплекса Carney, и в 1-10% случаев они бывают злокачественными.

Примерно у 75% лиц с комплексом Carney наблюдаются множественные узлы в щитовидной железе, в основном фолликулярные аденомы. Лица с комплексом Carney имеют большой риск развития папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Фолликулярный и папиллярный рак щитовидной железы наблюдается у 15% лиц с комплексом Carney. Учитывая вышесказанные, комплекс Carney в последнее время принимается как разновидность синдромов множественной эндокринной неоплазии.

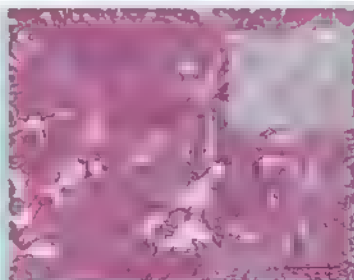
Синдром семейного аденоматозного полипоза толстого кишечника (также синдром *Gardner*) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *APC* (5q22.2). При указанных синдромах в основном развивается рак толстого кишечника (см. глава 17). Лица с наследственными мутациями в гене *APC* также имеют высокий риск развития папиллярного рака щитовидной железы. У 2-12% больных синдромом семейного аденоматозного полипоза толстого кишечника наблюдается рак щитовидной железы. Рак щитовидной железы в соответствующих случаях наблюдается в основном у женщин (в 94% случаев) моложе 35 лет и в папиллярной дифференциации с мультифокальным повреждением. У женщин с наследственными мутациями в гене *APC* рак щитовидной железы наблюдается в 160 раз чаще по сравнению с женщинами без указанной мутации. Гиреоидные карциномы, наблюдающиеся при упомянутых синдромах, чаще бывают двусторонними и множественными. Следует отметить, что папиллярный рак при синдроме *Gardner* (также при синдроме семейного аденоматозного полипоза толстого кишечника) бывает в своеобразном варианте – в варианте *решетчато-морулярного рака*, который почти исключительно наблюдается при указанных синдромах и характеризуется благоприятным прогнозом.

Синдром Turcot (также называется «синдромом опухоли мозга и полипоза» или «синдромом глиомы и полипоза») представляет собой редкое (в литературе описано больше 150 случаев) наследственное расстройство, которое характеризуется развитием множественных аденоматозных полипов в толстом кишечнике, высоким риском развития рака толстого кишечника и опухолей мозга. Молекулярной основой синдрома *Turcot* являются наследственные мутации в

Эпителиоидные голубые невусы редко наблюдаются у общего населения. Несмотря на то, что упомянутые невусы не патогномоничны для комплекса Carney, они часто наблюдаются при данном расстройстве и их обнаружение должно предупреждать о комплексе Carney.



Удаленная щитовидная железа с пероховатой поверхностью благодаря множественной фолликулярной аденоме у 69-летней больной комплексом Carney. У больной в анамнезе удаление миксомы сердца 10 лет назад. При генетическом анализе не была выявлена мутация в гене *PRKARIA*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Hattori Sh. et al. *Surg Case Reports*, 2018, 4:34.



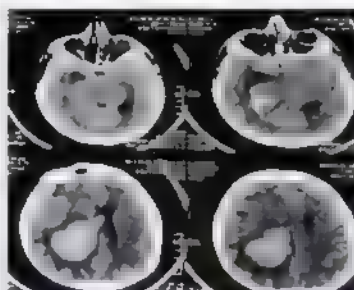
Микрофотограмма (×40) характерного решетчато-морулярного рака щитовидной железы у 23-летней женщины с синдромом семейного аденоматозного полипоза. При колоноскопии было обнаружено больше 100 аденоматозных полипов в левой половине толстого кишечника. При генетическом анализе была выявлена мутация (треникация) в 1 сегменте гена *APC*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Schaeffer D.F. et al. *Case Rep Med*, 2011, Article ID 767610.

одном из генов *MMR* – *MLH1* (3p22.2), *MSH2* (2p21-p16), *MSH6* (2p16.3), *PMS2* (7p22.1) или в гене *APC* (5q22.2). В зависимости от мутированного гена, ассоциирующегося с синдромом Turcot, аденоматозный полипоз толстого кишечника может сочетаться с глиобластомой (при мутациях в генах *MMR*) или медуллобластомой (при мутациях в гене *APC*). По данным, синдром Turcot, ассоциированный с генами *MMR*, наследуется по аутосомно-рецессивному, с геном *APC* – по аутосомно-доминантному типу. Согласно упомянутым особенностям, некоторые специалисты выделяют синдром Turcot 1 типа – синдром опухоли мозга и полипоза 1 (характеризуется до 100 большими колоректальными полипами) и синдром Turcot 2 типа – синдром опухоли мозга и полипоза 2 (характеризуется сотнями мелких колоректальных полипов, как при семейном аденоматозном полипозе). Больные синдромом Turcot также имеют высокий риск развития других злокачественных опухолей: рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы и БКР кожи, наряду с раком толстого кишечника. У больных синдромом Turcot БКР кожи наблюдается чаще.

Синдром Werner (*progeria*) развивается в результате мутаций в гене *RECQL2 WRN* (8p12), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется преждевременным старением (см.: глава 37). Больные синдромом Werner имеют высокий риск развития разных опухолей, в том числе рака щитовидной железы (обнаруживается у 18% больных). При синдроме Werner наблюдается в основном папиллярный рак щитовидной железы (в 84% случаев), нередко встречается фолликулярный (в 15% случаев) и редко анапластический рак (в 2% случаев) щитовидной железы.

Наследственные мутации в гене *CHEK2* (*checkpoint kinase-2*, 22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей – рака молочной железы (в том числе у мужчин), толстого кишечника, предстательной железы, а также, возможно, яичника и почки (тип наследования – аутосомно-доминантный). По данным, наследственная гетерозиготная мутация в данном гене повышает также риск развития папиллярного рака щитовидной железы (приблизительно в 5 раз).

Рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный), развивающееся в результате мутаций в генах *SDH*, в частности в гене *SDHB* (*succinate dehydrogenase B gene*, 1p33-36), которое склонно развивать парагангиомы, ГИСО и изредка почечно-клеточный рак. Сукцинатдегидрогеназа является критически важным митохондриальным ферментным комплексом, который состоит из 4 протеиновых субъединиц SDHA, SDHB, SDHC и SDHD и функционирует в цикле Кребс. Наследственные мутации в генах, которые кодируют упомянутые субъединицы, функционируют и как гены



Паритетотемпоральная глиобластома правой теменной области у 20-летнего мужчины с синдромом Turcot. У больного также был обнаружен гигантский аденоматозный полип толстого кишечника (обнаружено 25 полипов). При иммуногистохимическом исследовании была выявлена альтерация экспрессии белков MSH2 и MSH6. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Dora V. et al. *Case Rep Oncol Med*, 2012, Article ID 336384

При синдроме Werner особенно выше риск развития злокачественных опухолей мезенхимального происхождения (сарком) и меланомы. Рак щитовидной железы тоже входит в онкологический спектр данного синдрома. Стандартизированное отношение заболеваемости для меланомы и рака щитовидной железы у больных синдромом Werner в Японии, где распространённость данного расстройства наивысшая, составляет приблизительно 10 и 60, соответственно.

Несмотря на то, что в литературе описано немало случаев синдрома Peutz-Jeghers (развивается в результате наследственных мутаций в гене *STK11* (19p13.3)), что характеризуется развитием доброкачественных и злокачественных опухолей в разных органах, при котором обнаружена и карцинома (в основном, папиллярная) щитовидной железы, нет убедительных данных, отрицающих или подтверждающих данную ассоциацию. Наряду с этим, есть данные о том, что у больных синдромом Peutz-Jeghers патологич. щитовидной железы разного рода наблюдаются в 2 раза чаще в сравнении с общим населением, что даёт косвенное основание предполагать ассоциацию между данным синдромом и раком щитовидной железы.

супрессоры опухолевого роста (см. рак почки). При данном синдроме (развивающемся в результате мутаций в генах *SDHB* и *SDHD*) нередко – в 1-5% случаев развивается папиллярный рак щитовидной железы

Синдром Pendred развивается в результате наследственных гомозиготных мутаций в гене *SLC26A4/PDS* (7q22.3) и характеризуется сенсоневральной потерей слуха (нейросенсорной тугоухостью), зобом и частичной органификацией йода (тип наследования – аутосомно-рецессивный). Ген *SLC26A4* кодирует специфический белок – пендрин (данный белок экспрессируется в клетках щитовидной железы, среднего уха, эндометрия и почки), который транспортирует отрицательно заряженные ионы (Cl^- , I^- , HCO_3^- , NO_3^-) через клеточную мембрану. При мутации в данном гене так же нарушается транспорт иона йода через аликальную мембрану фолликулярных клеток, что приводит к развитию врожденного гипотиреозидизма – эутиреоидного зоба, похожего с зобом, наблюдаемым в регионах с дефицитом йода. Манифестации зоба чаще всего проявляются в возрасте 20-30 лет. Риск развития рака (папиллярного или фолликулярного) щитовидной железы высок при данном синдроме

Синдром семейной плевропульмонарной бластомы (синдром DICER1) развивается в результате наследственных мутаций в гене *DICER1* (14q32.13) и характеризуется предрасположенностью к развитию определенных видов солидных злокачественных опухолей у детей, особенно **плевропульмонарной бластомы** (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует белок DICER1, который, прикрепляясь к инфермационной РНК, блокирует синтез соответствующего белка. Таким образом, белок DICER1 участвует в экспрессии генов и, следовательно, вовлекается в некоторые процессы, включая деление, рост и дифференциацию клеток. Плевропульмонарная бластома представляет собой самую распространенную опухоль при синдроме DICER1. Спектр опухолей, ассоциированных с мутированным геном *DICER1*, включает в себя также кистозную нефрому, опухоль Wilms, опухоли стромы полового тяжа яичников, эмбриональную рабдомиосаркому мочевого пузыря и шейки матки, бластому гипофиза, назальную хондромезенхимальную гамартому. При данном синдроме часто (4-6% в школьном возрасте) развивается мультинодулярный зоб в детстве и в подростковом периоде, который имеет высокий риск (до 30%) малигнизации – перерождения в дифференцированный рак

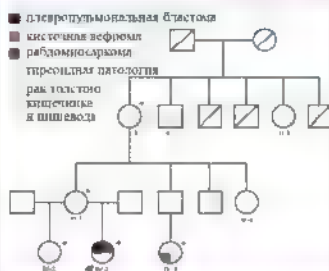
Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака щитовидной железы

- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- рак щитовидной железы в семейном анамнезе



Мультинодулярный зоб у 36-летнего больного синдромом Pendred. У больного также тугоухость с раннего детства. С разрешения Al Dhahiry JS et al. *Med J Basrah University* 2011; 29: 39-42

По данным, причину детской тугоухости в 4-3-7 5% случаев составляет синдром Pendred. Для данного синдрома характерно нарушение вестибулярной функции среднего уха и радиологически обнаружимое специфическое расширение вестибулярного водопровода (эндолимфатического протока и мешочка) – дефект Morgan



Изображение, иллюстрирующее родословную семью с синдромом DICER1 и клинические фенотипы данного синдрома. С помощью электроферограммы (электроферогам) была подтверждена наследственная мутация (с 5347C>T) в гене *DICER1* (+). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fernández-Martínez L et al. *BMC Cancer*, 2017; 17: 146-151

- высокий рост
- избыточная масса тела
- системная красная волчанка в анамнезе
- сахарный диабет в анамнезе
- аденомиоз в анамнезе
- пересадка почки в анамнезе

Риск развития рака щитовидной железы выше у лиц с определенными злокачественными опухолями (ПКР пищевода, лимфомой, раком яичка) в персональном анамнезе. Не исключается, что данный риск может быть связан с проведенной радиотерапией.

Риск развития рака щитовидной железы примерно в 7 раз выше у лиц, имеющих в семейном анамнезе данную карциному. Риск особенно выше, когда у родственника первой степени карцинома щитовидной железы была обнаружена в молодом возрасте.

По данным МАИЗО и МФИЗО, высокий рост ассоциируется с высоким риском для развития рака щитовидной железы. По данным, риск развития рака щитовидной железы повышается на 6-13% на каждые 5 см прироста в росте. У лиц с акромегалией риск развития данного рака в 7.5 раз выше. У 4% лиц с акромегалией развивается рак щитовидной железы в течение их жизни. По данным, избыточная масса тела ассоциируется с высоким риском развития рака щитовидной железы (см. выше). Риск рака щитовидной железы на 10% выше у полных лиц (ИМТ 25-29.9 кг/м²).

По данным, системная красная волчанка в анамнезе ассоциируется с высоким (в 2 раза) риском развития рака щитовидной железы.

По данным, у лиц с сахарным диабетом риск развития рака щитовидной железы выше на 45%.

Есть данные о том, что у женщин с аденомиозом риск развития рака щитовидной железы на 70% выше.

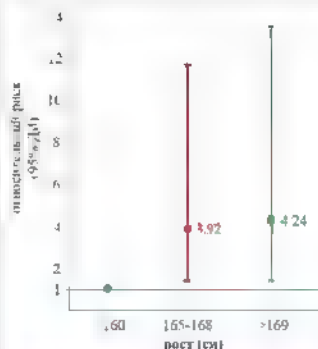
По данным, риск развития рака щитовидной железы в 6-7 раз выше у реципиентов почки. При таких случаях в основном наблюдается фолликулярная карцинома.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития щитовидной железы

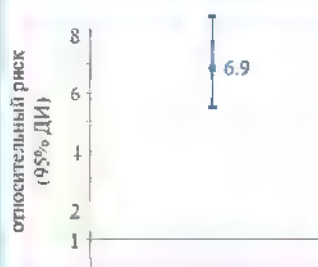
- регулярное употребление рыбы
- регулярное употребление некрестоцветных овощей
- регулярный прием умеренного количества алкоголя

По данным, регулярное употребление рыбы и рыбных продуктов (в регионе, где нехватка йода в пище) может снизить риск развития рака щитовидной железы.

Есть данные о том, что регулярное употребление достаточного количества некрестоцветных овощей может



Ассоциация между ростом мужчин и относительным риском развития рака щитовидной железы. По данным Sado J et al (2018).



Относительный риск развития рака щитовидной железы у реципиентов почки. По данным Karamchandani D et al (2010).

снизить риск развития рака щитовидной железы примерно на 20%

По данным, *регулярный прием умеренного количества алкоголя* может снизить риск развития рака щитовидной железы

Пути снижения риска развития рака щитовидной железы

По данным, примерно 9% случаев рака щитовидной железы можно предупредить, соблюдая определенные меры

- следует избегать дефицита йода употреблением йодированной соли, пищевых продуктов, богатых йодом (морских продуктов, морской капусты, гречки, хурмы и т.д.),
- избегать частого рентгенологического облучения области головы и шеи,
- рекомендовано применение йодистого калия людям, проживающим в пределах 15 км от атомных электростанций. Этот препарат при чрезвычайных ситуациях предупреждает захват щитовидной железой радиоактивного йода,
- генетическое тестирование при семейных случаях медулярного рака щитовидной железы,
- рекомендована тиреоидэктомия лицам с наследственной мутацией в гене *RET*, которые имеют в семейном анамнезе синдром MEN2



Крестоцветные овощи.

Крестоцветные овощи считаются гойтрогенными. Овощи данной группы имеют много общего, в том числе серосодержащие химические соединения (глюкозинолаты), которые мешают щитовидной железе использовать йод.

ГЛАВА

35

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак паращитовидной железы представляет собой очень редкую опухоль и составляет 0,025-0,05% всех злокачественных новообразований. Согласно данным из Европы и США, заболеваемость паратиреоидной карциномой составляет 2-11 новых случаев на 10 000,000 населения в год.

Рак паращитовидной железы обычно наблюдается у людей старше 30 лет (средний возраст 44-50 лет) и в равном соотношении у представителей обоих полов.

Факторы риска для развития рака паращитовидной железы

- *подвержение воздействию радиоактивного излучения*

По данным, *иррадиация головы и шеи*, особенно в детстве, ассоциируется с высоким риском развития рака паращитовидной железы. Несмотря на это, роль данного фактора в развитии паратиреоидной карциномы менее ясна, чем в развитии доброкачественных заболеваний паращитовидной железы.

Заболевания и патологии, способствующие развитию рака паращитовидной железы

- *аденома паращитовидной железы*
- *гиперпластическая паращитовидная железа*

По данным, у больных *аденомой паращитовидной железы* возможен риск малигнизации, особенно при атипичской паратиреоидной аденоме. Следует отметить, что иногда по гистологическим признакам отличить карциномы

В отличие от паратиреоидной аденомы, которая в 3-4 раза чаще наблюдается у женщин в сравнении с мужчинами, рак паращитовидной железы встречается в равном соотношении у представителей обоих полов.

Рак паращитовидной железы имеет индолентное клиническое течение, благодаря чему данная опухоль часто обнаруживается тогда, когда развиваются метастазы. Клинические манифестации паратиреоидной карциномы обычно более тяжелые, чем при паратиреоидной аденоме.

Отличить паратиреоидную карциному от аденомы в предоперационном периоде интравенозно и при срочном гистологическом исследовании представляется нелегкой задачей.

Более чем в 90% случаев рак паращитовидной железы функционально активен. Нефункциональная паратиреоидная карцинома наблюдается крайне редко.

Рак паращитовидной железы растет медленно и может привести к смерти благодаря метаболическим осложнениям, вызванным гиперкальциемией.

паращитовидной железы от атипической паратиреоидной аденомы представляется трудным

Предполагается, что риск развития карциномы из гиперпластической паращитовидной железы выше. Из-за редкости рака паращитовидной железы уточнить данную ассоциацию представляется нелегкой задачей

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием рака паращитовидной железы

- синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти
- синдром MEN1
- синдром MEN2
- семейный изолированный гиперпаратиреозидизм

Синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти представляет собой редкое аутосомно-доминантное расстройство (в литературе описано примерно 200 случаев приблизительно из 50 семей), которое развивается в результате гетерозиготных мутаций в гене *HRPT2* (1q25-q31). Ген *HRPT2* (*CD73*) кодирует протеин парафибромин, который находится во всех клетках тела и вовлекается в процесс геной транскрипции. Данный синдром характеризуется первичным гиперпаратиреозидизмом, связанным с паратиреоидными аденомами (в 90% случаев) и фиброоссеозными повреждениями в верхней и/или нижней челюсти (в 35% случаев). Типично поражается одна из четырех паратиреоидных желез, но иногда могут поражаться более одной желез. В 15% случаев развивается паратиреоидная карцинома. Из-за того, что паратиреоидная карцинома при данном синдроме часто подвергается кистозной дегенерации, данное расстройство иногда называется и кистозной паратиреоидной аденомой. Несмотря на то, что опухоли челюсти отражены в названии синдрома, только в 25-50% случаев наблюдается фиброма челюсти (см.: главы 29, 44). В 20% случаев данного синдрома также поражаются почки различными неопластическими патологиями – поликистозным заболеванием или кистой почки, кортикальными аденомами почки, смешанными эпителиальными-стромальными опухолями почки, папиллярным раком почки и опухолью Wilms. У 75% женщин с данным синдромом развивается рак тела матки

Синдром MEN1 (синдром Wermer) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *MEN1* (11q13.1) и характеризуется гиперпаратиреозидизмом, нейроэндокринными опухолями поджелудочной (или двенадцатиперстной кишки) и аденомами гипофиза (чаще всего пролактиномами). Поэтому синдром MEN1 (*MEN* – multiple endocrine neoplasia) иногда называют и синдромом PPP (*parathyroid tumor, pancreatic tumor, pituitary gland adenoma*). Ген *MEN1*

Причину 5% случаев первичного гиперпаратиреозидизма составляет 4 наследственных синдрома – синдром MEN1, синдром MEN2A, семейный изолированный гиперпаратиреозидизм и синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти. Первичный гиперпаратиреозидизм, ассоциированный с наследственной *HRPT2*-мутацией, характеризуется агрессивным клиническим течением, синхронным мультифакторным повреждением аденомами (13%) и высоким риском развития карциномы паращитовидной железы (5-25%). 20% случаев наследственной карциномы паратиреоидной железы ассоциируется с синдромом гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти.



Ультрасонограмма рака паращитовидной железы у 31-летнего больного синдромом гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти. Генетический анализ выявил мутацию (с. 70delC) в гене *CD73*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Snrithapradang Ch. et al Case Rep Endocrinol, 2014. Article ID 680876

Первой манифестацией синдрома MEN1 является гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреозидизм (в 95% случаев). Клинически диагноз синдрома MEN1 ставится на основании того, что гиперпаратиреозидизм ассоциируется с двумя опухолями из трех «Р-желез» (*paraneoplasia pituitary parathyroid*). Как указано в тексте, синдром MEN1 в основном характеризуется опухолями паращитовидной железы, гипофиза и панкреато-гастро-энтеральными неоплазиями. Редко данный синдром может проявиться аденокортикальным раком, карциномой щитовидной железы, карциномами, липомами и лейомиомами.

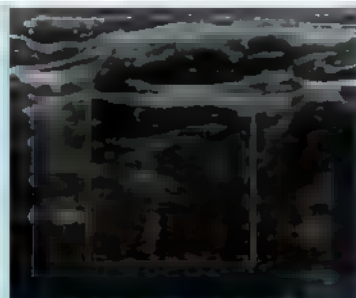
кодирует протеин *менин*, который функционирует как супрессор опухолевого роста (см.: глава 36). Распространенность данного синдрома составляет примерно 1 случай на 30 000 населения

Гиперпаратиреоидизм обнаруживается почти у всех больных (у 90-100% больных к возрасту 50 лет) синдромом MEN1. Учитывая тот факт, что 1% случаев гиперпаратиреоидизма ассоциируется с карциномой паращитовидной железы, приблизительно 1% больных синдромом MEN1 могут развивать данный рак. В литературе описано немало случаев рака паращитовидной железы, ассоциирующихся с синдромом MEN1, что наводит на мысль, что паратиреоидная карцинома может быть частью онкологического спектра данного синдрома, несмотря на господствующее мнение о том, что все паратиреоидные опухоли, ассоциирующиеся с синдромами MEN, имеют доброкачественный характер. Следует отметить, что при синдроме MEN1 могут наблюдаться около 20 разновидностей опухоли эндокринного или неэндокринного характера в разных комбинациях. Поражение надпочечника при данном синдроме в виде аденокортикальной аденомы или аденокортикальной гиперплазии (одно- или двухсторонней) наблюдается в 20-55% случаев.

Синдром MEN 2a (синдром *Sipple*) развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций (тип наследования - аутосомно-доминантный) в гене *RET* (10q11.21) и характеризуется развитием медулярного рака щитовидной железы (почти у всех больных, и в основном билатерально), встречается вместе с феохромоцитомой (в 50% случаев) и опухолями паращитовидной железы (в 20% случаев). Поэтому синдром MEN 2a иногда называют и синдромом *PMP* (*pheochromocytoma, medullary carcinoma, parathyroid tumor*). Как указано выше, паратиреоидные опухоли при синдромах MEN в основном доброкачественные, но в литературе есть единичные случаи карциномы паращитовидной железы, ассоциирующейся с синдромом MEN 2a. Следует отметить, что паратиреоидная карцинома не является частью онкологического спектра синдромов MEN.

Семейный изолированный гиперпаратиреоидизм представляет собой группу наследственных (тип наследования аутосомно-доминантный) расстройств, которые характеризуются гиперпаратиреоидизмом и не сочетаются с другими признаками соответствующих генетических мутаций. Другими словами, семейный изолированный гиперпаратиреоидизм является наследственной формой первичного гиперпаратиреоидизма. Данные расстройства могут развиваться в результате наследственных мутаций в генах *MEN1* (11q13.1), *CASR* (3q13.3-q21.1), *HRPT2/CD73* (1q31.2) и *GCM2* (6p24.2). Примерно в 40% случаев причину семейного изолированного гиперпаратиреоидизма составляют мутации в гене *MEN1* и *CASR*, редко *HRPT2*. В остальных случаях причина остается неизвестной. При данном расстрой-

Гиперпаратиреоидизм у больных синдромом MEN1 вызывается множественными аденомами (часто асимметрическими в размерах) в более чем одной паращитовидной железе. В противоположность этому, при спорадическом гиперпаратиреоидизме аденома обнаруживается в одной паращитовидной железе.



Нефункциональная карцинома нижней левой паращитовидной железы в виде гипохлорогенного узла при УЗИ у 64-летнего больного. У больного в семейном анамнезе синдром MEN2. У больного также обнаружены два субсантиметровых функциональных узла в левом надпочечнике. Генетический анализ выявил гетерозиготную мутацию (Cys618Arg) в экзоне 10 в гене *RET*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Posada-Gonzalez M et al *Surg Res Pract*, 2014 Article ID 73 481

Ген *CASR* (3q13.3-q21.1) кодирует протеин, называемый кальций-чувствительным рецептором (*CaSR - calcium-sensing receptor*). Молекулы кальция привязываются к *CaSR*, что дает возможность данному рецептору контролировать и регулировать количество кальция в крови. Рецептор активируется, когда концентрация кальция достигает определенного уровня и посылает сигналы, для того чтобы блокировать процессы, которые повышают количество кальция в крови. Протеин *CaSR* находится в изобилии в клетках паращитовидной железы. *CaSR* сигналы также блокируют рост и деление клеток паращитовидной железы. Таким образом, при мутации в гене *CASR* продуцируется аномальный протеин *CaSR*, что способствует развитию опухолей паращитовидной железы.

стве опухоль, развивающаяся в паращитовидной железе (или в паращитовидных железах), продуцирует избыточный паратиреоидный гормон, который приводит к развитию гиперкальциемии и других осложнений, вызванных гиперкальциемией. Опухоли, развивающиеся в паращитовидных железах при данном расстройстве, в основном доброкачественные, но могут быть и злокачественными

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака паращитовидной железы

- первичный гиперпаратиреозидизм

Примерно 1% случаев *первичного гиперпаратиреозидизма* ассоциируется с карциномой паращитовидной железы. Более высокие цифры сочетаний отмечаются в Японии и Италии (5%). По данным, изредка продолжительный вторичный гиперпаратиреозидизм тоже может ассоциироваться с данной карциномой

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака паращитовидной железы

Не известны

Пути снижения риска развития рака паращитовидной железы

Учитывая тот факт, что паратиреоидная карцинома наблюдается редко, не известны факторы окружающей среды, приводящие к повышению риска развития данного рака, следовательно, не разработаны и меры, снижающие данный риск

Семейный изолированный гиперпаратиреозидизм принимается как самостоятельная наследственная единица или неполная манифестация одного из генетических синдромов, вызывающих первичный гиперпаратиреозидизм. В отличие от спорадических случаев первичного гиперпаратиреозидизма, семейный изолированный гиперпаратиреозидизм обнаруживается на 20-25 лет раньше и характеризуется вовлечением нескольких желез (относительно самой патологии и карциномы). Семейный изолированный гиперпаратиреозидизм ассоциированный с наследственными мутациями в гене *HRPT2* и *SHMT*, характеризуется более выраженными проявлениями гиперпаратиреозидизма

Первичный гиперпаратиреозидизм представляет собой одно из самых часто обнаруживаемых эндокринных заболеваний распространенностью 3 случая на 1000 общего населения (21 случаев среди 1000 женщин в возрасте 55-75). 85% случаев первичного гиперпаратиреозидизма ассоциируется с аденомой паращитовидной железы. Первичный гиперпаратиреозидизм чаще всего наблюдается в виде спорадической патологии, а наследственная форма данного расстройства встречается намного реже

ГЛАВА

36

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Адренокортикальный рак является редкой и агрессивной злокачественной опухолью, которая составляет 0,2% всех злокачественных опухолей у взрослых, 1,3% у детей.

Адренокортикальная карцинома может наблюдаться в любом возрасте, тем не менее пик заболеваемости регистрируется в возрасте моложе 5 лет и в возрасте 40-50 лет (средний возраст взрослых больных данной карциномой составляет 46 лет). Заболевание у женщин встречается в 2-3 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Заболеваемость данным раком составляет 0,7-2,0 новых случая на 1 000 000 населения в год по всему миру. В США заболеваемость адренокортикальной карциномой составляет 0,72 новых случая на 1 000 000 населения в год, и 0,2% случаев смерти от злокачественных опухолей приходится на долю адренокортикальной карциномы.

Факторы риска для развития адренокортикального рака

- курение

Курение может повышать риск развития рака надпочечника, особенно у заядлых курильщиков.

Заболевания, способствующие развитию адренокортикального рака

Не известны

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием адренокортикального рака

- синдром Li-Fraumeni
- синдром MEN1
- синдром MEN2

Самая высокая заболеваемость адренокортикальным раком наблюдается в Бразилии, где данный показатель достигает 2,9-4,2 случая на 1 000 000 населения в год, благодаря высокой распространенности (0,27%) специфической мутации (R337H) в гене TP53 (см. ниже), которая не приводит к развитию классического синдрома Li-Fraumeni. В США ежегодно обнаруживается 25 случаев адренокортикальной карциномы у детей, в Бразилии – в 25 раз больше.

Адренокортикальный рак, в большинстве случаев, наблюдается односторонне. В 2-5% случаев он может развиваться двусторонне как часть онкологического спектра определенных наследственных мутаций, особенно у детей.

Выделяют два типа адренокортикальной карциномы:

- функционирующая адренокортикальная карцинома
- нефункционирующая адренокортикальная карцинома

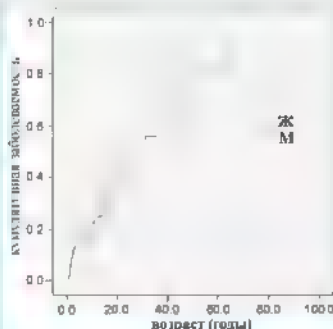
Функционирующая адренокортикальная карцинома продуцирует кортизол, тестостерон и альдостерон, которые обуславливают соответствующие клинические проявления опухоли.

Несмотря на то, что адренокортикальная карцинома наблюдается очень редко, адренокортикальная карцинома надпочечника представляет собой очень распространенную опухоль (наблюдается у 3-10% людей).

- синдром Beckwith-Wiedemann
- изолированная гемигиперплазия
- нейрофиброматоз 1 типа
- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром Lynch
- синдром Turcot
- комплекс Carney
- синдром Cowden
- врожденная адренальная гиперплазия

Синдром *Li-Fraumeni* в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53* (17p13.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей во многих органах. Указанный ген является геном-супрессором опухолевого роста (см. глава 37). Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется множественными опухолями, поэтому также называется *синдромом SBLA*, что означает разновидности опухолей – саркому, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкомию и опухоли надпочечника (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). Распространенность данного синдрома составляет 1 случай на 20 000 населения. У 25% больных данным синдромом не отмечается семейной анамнез, что является результатом *de novo* мутаций. Примерно у 7-10% больных синдромом *Li-Fraumeni* развивается адренокортикальный рак, что составляет приблизительно 50-80% случаев данного рака в детском возрасте, 3-7% у взрослых. Следует отметить, что адренокортикальный рак детского возраста является одной из основных злокачественных опухолей, наблюдаемых при синдроме *Li-Fraumeni*. Наследственные мутации в гене *TP53* редко наблюдаются у больных адренокортикальной карциномой в возрасте старше 40 лет.

Синдром *MEN1* (синдром *Wermer*) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *MEN1* (11q13.1) и характеризуется гиперпаратиреозом, нейроэндокринными опухолями поджелудочной (или двенадцатиперстной кишки) и аденомами гипофиза (чаще всего пролактиномами). Поэтому синдром *MEN1* (*MEN – multiple endocrine neoplasia*) иногда называют и синдромом *PPP* (*parathyroid tumor, pancreatic tumor, pituitary gland adenoma*). Ген *MEN1* кодирует белок *менин*, который функционирует как супрессор опухолевого роста. Белок *менин* взаимодействует с другими белками, включая транскрипционные факторы, которые, связываясь с определенными участками ДНК, контролируют активирование или супрессию специфических генов, участвующих в делении и росте клеток. Распрост-



Заболеваемость злокачественными опухолями у больных синдромом *Li-Fraumeni* в зависимости от пола больных. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fang Sh. et al *PLoS ONE*, 2010; 5(5): e10813 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

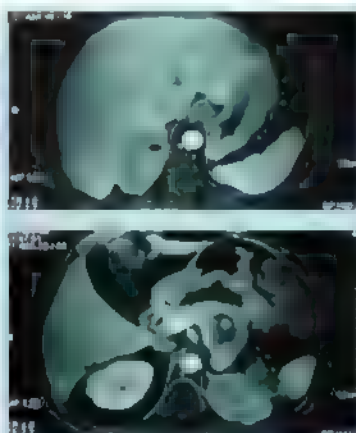
У общего населения 5-10% адренальных опухолей состоит из адренокортикальной карциномы. Адренокортикальная карцинома в педиатрической популяции составляет 75% адренальной опухоли. У детей 60% случаев адренокортикальной карциномы наблюдается в возрасте <4 лет, 14% >13 лет.

раненность данного синдрома составляет примерно 1 случай на 30 000 населения

Поражение надпочечника в виде аденокортикальной аденомы или аденокортикальной гиперплазии (одно- или двухсторонней) наблюдается в 20-55% случаев. Явные адринальные опухоли могут наблюдаться у 10% больных синдромом MEN1, и 14% этих опухолей могут быть злокачественными. Аденокортикальные аденомы могут перерождаться в аденокортикальную карциному у соответствующих больных. Примечательно, что аденокортикальная карцинома в основном развивается у больных с эндокринными опухолями поджелудочной железы. Риск развития аденокортикального рака у больных синдромом MEN1 составляет 2,6-6% в течение их жизни. Примерно 1-2% случаев аденокортикального рака у взрослых связано с синдромом MEN1.

Синдром MEN2 развивается (тип наследования аутосомно-доминантный) в результате наследственной гетерозиготной мутации в гене *RET* (10q11.21) и характеризуется комбинацией семейного медулярного рака щитовидной железы с другими эндокринными неоплазиями. Ген *RET* кодирует информацию о структуре специфического протеина, который участвует в сигнальной трансдукции и является важным протеином в развитии автономной нервной системы в энтерических нейронах (см.: глава 34). MEN2 очень редкий синдром, примерно один из каждых 200 000 новорожденных рождается с этим наследственным расстройством. Иногда отдельные представители семей с синдромом MEN2 демонстрируют эндокринопатию в виде феохромоцитомы или гиперпаратиреоза. У больных синдромом MEN2 иногда развивается и аденокортикальная карцинома.

Синдром Beckwith-Wiedemann (синдром эксомфалотомии-макроглоссии-гигантизма), который классифицируется как синдром гигантизма, характеризуется неонатальной гипогликемией, макросомией, макроглоссией, гемигиперплазией, висцеромегалией, омфалоцелем, патологией почек (медулярной дисплазией, нефрокальцинозом, нефромегалией) в разных комбинациях проявлений. Распространенность данного синдрома составляет 1:10 000-13 000. Причину развития синдрома Beckwith-Wiedemann в 50% случаев составляет потеря функции метилирования в материнской хромосоме в центре импринтинга 2 (с этим центром связаны гены *CDKN1C* и *KCNQ1OT1*), в 20% случаев — односторонняя дисомия в хромосоме 11p15, в 5% случаев — приобретение функцией метилирования в материнской хромосоме в центре импринтинга 1 (с этим центром связаны гены *IGF2* и *H19*), в остальных случаях мутации в гене *CDKN1C*. Только в менее чем 1% случаев причину упомянутого синдрома составляют хромосомные патологии в виде транслокации, патологической дупликации и делеции. Следует отметить,



МРТ картина функционирующей двусторонней аденокортикальной карциномы у 31-летней женщины с синдромом MEN1. У больной также обнаружена пролактин-продуцирующая аденома гипофиза, первичный паратиреозидизм благодаря гиперплазии парашитовидной железы, нефункционирующая эндокринная опухоль тела поджелудочной железы и тазовая эктопия левой почки. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Cipriatos J.E. et al. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 6-12.

Выделяют два подтипа синдрома MEN2: MEN2a (90-95%) и MEN2b (5-10%). Синдром MEN2a может наблюдаться в 4 клинических вариантах:

- 1 Классическое MEN2a (характеризуется медулярной карциномой щитовидной железы, реже феохромоцитомой и еще реже опухолями паратиреоидной железы);
- 2 MEN2a с кожным лихеноидным амиллоидом;
- 3 MEN2a с болезнью Hirschsprung;
- 4 Семейный медулярный рак щитовидной железы (ассоциируется с наследственной мутацией в гене *RET*, но не характеризуется феохромоцитомой и опухолями паратиреоидной железы).

Синдром Beckwith-Wiedemann наблюдается у женщин и мужчин в равном соотношении. Риск развития синдрома Beckwith-Wiedemann у ребенка, чей биологический отец или мать страдает данным синдромом, составляет 85%. С другой стороны, у 10% детей с синдромом Beckwith-Wiedemann отец или мать страдает упомянутым синдромом.

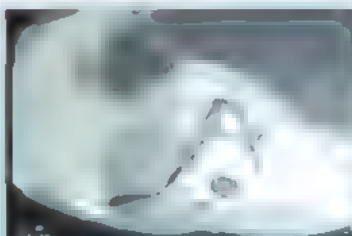
что центры импринтинга 1 и 2 контролируют метилирование генов, которые вовлекаются в процессе нормального роста, таких как *CDKN1C* (11p15.4), *H19* (11p15.5), *IGF2* (11p15.5) и *KCNQ1OT1* (11p15.5). Нарушение нормального процесса метилирования в указанных генах приводит к гигантизму, характерному для данного синдрома, и к другим проявлениям синдрома Beckwith-Wiedemann. Примерно в 85% случаев синдрома Beckwith-Wiedemann больные не имеют семейного анамнеза, в 15% случаев отмечается семейный анамнез, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Злокачественные опухоли в детском и подростковом возрасте наблюдаются примерно в 9% случаев данного синдрома. В целом, аденокортикальная карцинома составляет 5-15% (в среднем 7%) всех случаев злокачественных опухолей при синдроме Beckwith-Wiedemann.

Рост детей с данным синдромом выше по сравнению с ровесниками (макросомия), пока они в возрасте до 8 лет, но взрослые люди с синдромом Beckwith-Wiedemann уже не отличаются в росте от ровесников. Гемигиперплазия может отражаться на отдельных участках тела, в отдельных органах или тканях, даже в виде мозаицизма. Иногда наблюдается не омфалоцеле, а пупочная грыжа. Ожидаемая продолжительность жизни без особенностей, если не развиваются угрожающие жизни осложнения. Для синдрома также характерно развитие эмбриональных опухолей, таких как опухоль Wilms, гепатобластома, нейробластома и рабдомиосаркома. Аденокортикальная карцинома в детском возрасте также относится к онкологическому спектру данного синдрома. Примерно у 1% больных синдромом Beckwith-Wiedemann развивается аденокортикальная карцинома. Данная ассоциация не наблюдается у взрослых с синдромом Beckwith-Wiedemann. Примерно 20% случаев аденокортикального рака у детей связано с упомянутым синдромом.

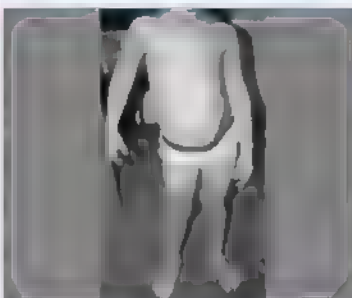
Изолированная гемигиперплазия является вторым после синдрома Beckwith-Wiedemann наследственным расстройством (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое ассоциируется с развитием аденокортикальной карциномы в детском возрасте, в отличие от других многочисленных синдромов гигантизма. Изолированная гемигиперплазия характеризуется асимметрическим ростом – асимметрическим гигантизмом разных частей тела. Распространенность данного синдрома составляет примерно 1 случай на 86 000 населения. По сей день остается предметом дискуссии, являются ли эти два синдрома разными синдромами или разными вариантами одного синдрома. Оба синдрома часто демонстрируют изменения в локусе генов *IGF2* и *H19* (эти гены связаны с центром импринтинга 1). Ген *IGF2* кодирует протейна инсулиноподобного фактора роста 2 (insulin like growth factor 2), который играет важную роль в делении и росте клеток плода. Злокачественные опу-



Макроглоссия и характерные складки и ямочки на ушной раковине у новорожденного ребенка с синдромом Beckwith-Wiedemann. У больного также омфалоцеле (экзоомфалоз) и менингоцеле. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Mbuyi-Musananyi S. et al. *Case Rep Genet* 2014. Article ID 989425



Визуализируемая опухоль правого надпочечника у 4-летней девочки с синдромом Beckwith-Wiedemann. У больного лобковое оволосение, увеличение клитора с 9-го месяца жизни. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Al-Etraw E. A. et al. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2019, 6



5-летний мальчик с изолированной гемигиперплазией. Правые конечности вовлечены в гиперплазию. Несоответствие длины нижних конечностей замечается наклоном таза. У больного в семейном анамнезе данное расстройство. С разрешения. Heitsch H. A., Vasino C. A. *BMC Med Genet*, 2004, 5: 1-6

хотя в детском и подростковом возрасте наблюдаются примерно в 6% случаев данного синдрома, аденокортикальная карцинома составляет 16% всех случаев злокачественных опухолей при изолированной гемангиоплазии

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь von Recklinghausen) развивается в результате наследственных мутаций (или делеций) в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте (см., главы 18, 37). Тип наследования данного наследственного расстройства – аутосомно-доминантный. Распространенность данной болезни составляет 1 случай на каждые 3500 человек по всему миру. Неспособность к изучению наблюдается у 50% детей с данным расстройством. Больные нейрофиброматозом 1 типа могут страдать от гипертензии из-за сужения почечной артерии или феохромоцитомы. Феохромоцитомы наблюдаются у 0.1–5.7% больных нейрофиброматозом 1 типа. Редко наблюдаются плексиформные нейрофибромы, глиомы оптического нерва и центральной нервной системы, злокачественная шваннома периферических нервов. При болезни von Recklinghausen иногда наблюдается аденокортикальная карцинома, чаще в детском возрасте. Нейрофиброматоз 1 типа составляет причину менее 1% случаев аденокортикального рака у детей.

Синдром семейного аденоматозного полипоза (и синдром Gardner) развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *APC* (5q22.2). При указанных синдромах в основном развивается рак толстого кишечника. Ген *APC* кодирует специфический протейн, который в норме держит транскрипционный фактор β -катенин в цитоплазме в неактивном состоянии. В результате мутаций в гене *APC* функция упомянутого протеина теряется, что приводит β -катенин в активное состояние и, следовательно, служит причиной транслокации данной субстанции в ядро. Активация β -катенина и его транслокация в ядро представляют собой финальный этап WNT-сигнального пути, что приводит к транскации генов, активированных данным путем (см., глава 17). В итоге мутации в гене *APC* приводят к развитию как аденоматозных полипов толстого кишечника, так и аденокортикальных аденом. Аденокортикальные аденомы наблюдаются у 7–13% больных с наследственными мутациями в гене *APC*. Последние новообразования, будучи доброкачественными опухолями, могут представлять собой предраковое заболевание так же, как аденомы толстого кишечника. По данным, семейный аденоматозный полипоз и синдром Gardner составляют причину менее чем 1% всех случаев аденокортикальной карциномы. Считается, что в будущем аденокортикальная карцинома у больных семейным аденоматозным полипозом и синдромом Gardner может наблюдаться все

Гемангиоплазия может быть изолированной или ассоциироваться с множественными синдромами мальформации, такими как синдром Beckwith-Wiedemann, синдром Proteus, синдром Russell-Silver и синдром Sotos. Комплексная гиперплазия обозначается тем, что в процесс вовлекается одна половина тела (как минимум одна верхняя и одна нижняя конечность), простая гиперплазия – одна конечность или одна половина лица.

Диагноз нейрофиброматоза 1 типа ставится клинически на основании обнаружения двух из следующих критериев: 1) шесть или более «пятен от кофе с молоком», 2) две или более нечуждородных кожных плексиформных нейрофибром, 3) повышенные веснушки, 4) челнок Лисса, 5) остеопороз, 6) костная дисплазия и 7) в анамнезе нейрофиброматоз 1 типа у первостепенного родственника. 97% больных нейрофиброматозом 1 типа соответствуют этим критериям в возрасте 8 лет, 100% – в возрасте 20 лет. Генетический диагноз возможен у 85% больных, но он технически сложный и не может предсказать спектр осложнений, так как нет генотип-фенотипических корреляций. Таким образом, подтверждение генетического диагноза рекомендуется не рутинно.

Адренальные новообразования обнаруживаются в среднем у 7–13% больных синдромом семейного аденоматозного полипоза (или синдромом Gardner, вариантом семейного аденоматозного полипоза) и относительно чуть реже – у больных MUTYH-ассоциированным полипозом (у 1–3% обидного населения). Несмотря на высокую распространенность адренальных неоплазий у больных семейным аденоматозным полипозом, их клиническая манифестация и биологические особенности не отличаются от спорадических адренальных новообразований. Большинство адренальных опухолей, ассоциированных с семейным аденоматозным полипозом, представляет собой доброкачественные новообразования.

чаще благодаря повышению осведомленности в этом направлении и увеличению продолжительности жизни указанных больных. Примечательно, что аденокортикальный рак при упомянутых синдромах имеет атипическую гистологию (*sex cord-like appearance* половой тяж-образный вид).

Синдром Lynch II развивается в результате наследственных мутации (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *MMR (MLH1 3p22.2, MSH2 2p21-p16.3, MSH6 2p16.3, PMS2 7p22.1)*, и характеризуется высоким риском развития злокачественных опухолей в разных органах наряду с раком толстого кишечника (смотреть глава 17, 25). Примерно 3% случаев аденокортикального рака у взрослых ассоциируется с синдромом Lynch. При синдроме Lynch, ассоциированном аденокортикальной карциномой, чаще всего наблюдаются мутации в генах *MLH1* и *MSH6*.

Синдром Turcot характеризуется тем, что аденоматозный полипоз толстого кишечника (см.: глава 17) сочетается с опухолями ЦНС (особенно с медуллобластомами, глиобластомами, астроцитомами). Данный синдром в последнее время все чаще называется «синдромом опухоли мозга-полипоза» (*brain tumor-polyposis syndrome*). Синдром Turcot развивается в результате наследственных мутаций в гене *APC (5q22.2)* или в одном из генов *MMR (MLH1 (3p22.2), MSH2 (2p21-p16), MSH6 (2p16.3) или PMS2 (7p22.1))*. В зависимости от вовлеченного гена, данный синдром может передаваться по аутосомно-доминантному (при мутации в гене *APC*) или аутосомно-рецессивному (при мутации в генах *MMR*) типу. Как при синдромах семейного аденоматозного полипоза и Lynch, риск развития аденокортикальной карциномы высокий и при синдроме Turcot.

Комплекс Carney (Carney complex) в 80% случаев развивается в результате наследственных мутаций в гене *PRKARIA (17q24.2)* и в 20% случаев – в результате наследственных мутаций в гене *CNC2 (2p16)*. Данное наследственное расстройство представляет собой аутосомно-доминантный синдром семейной неоплазии, ассоциирующийся с раком щитовидной железы и диагностируется в среднем в возрасте 20 лет (см.: глава 34). Согласно тому, какой ген подвергся мутации, некоторые авторы выделяют **комплекс Carney 1** и **комплекс Carney 2**. Первичная пигментированная узловатая аденокортикальная болезнь (*PPNAD – primary pigmented nodular adrenocortical disease*), которая вызывает синдром Cushing, является самой часто встречающейся эндокринной опухолью при данном синдроме (наблюдается примерно у 25% страдающих лиц). Гигантоклеточная кальцифицирующая Sertoli-клеточная опухоль (*LCCSCT – large-cell calcifying Sertoli cell tumors*) наблюдается у одной трети в первом десятилетии жизни и почти у всех взрослых мужчин. У 10% больных с ком-

Ген *APC* состоит из 15 экзонов. По данным, самая высокая кумулятивная частота экстраинтестинальных манифестаций наблюдается при мутациях между кодонами 976-1067 и 1310-2011. Доказательства того, что при спорадических случаях аденокарцином неоплазий (аденомы или карциномы) не обнаруживаются соматические мутации в гене *APC*, подтверждают ответственность мутаций в данном гене в развитии определенной части аденокарцином.

Аденокортикальная карцинома считается Lynch-ассоциированным раком. Так, более 3% случаев аденокортикальной карциномы ассоциируется с синдромом Lynch, что сравнимо с колоректальным раком и раком тела матки (соответственно, 2-4% и 1-5% случаев данных карцином ассоциируется с синдромом Lynch).

Наследственные мутации в гене *EPCAM (2p21)* тоже ассоциируются с развитием синдрома Lynch. Это связано с тем, что примерно в 1% случаев причину синдрома Lynch составляет наследственная делеция гена *EPCAM*, что приводит к инактивации гена *MSH2*.

Наследственные биаллельные (гомозиготные) мутации в генах *MMR* приводят к развитию синдрома Turcot и синдрома конституционального *MMR*-дефицита (см. глава 37). Некоторые авторы считают, что значение синдрома Turcot может быть слишком ограниченным и не описывать полную манифестацию данного расстройства. Полная манифестация наследственной биаллельной мутации в генах *MMR* включает в себя злокачественные гематологические заболевания в детском возрасте и «пятна от кофе с молоком».

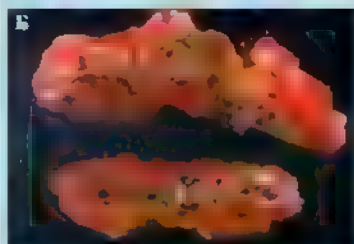
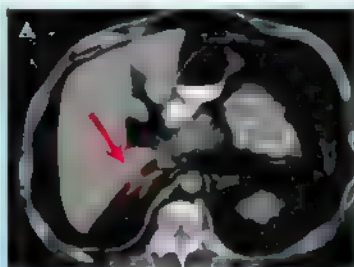
Пигментные пятна на внутренней поверхности века в области внешнего или внутреннего угла глазной щели наблюдаются при комплексе Carney или синдроме Peutz-Jeghers, обнаружение которых подсказывает об упомянутых наследственных расстройствах.

плексом Carney наблюдается акромегалия (благодаря аде- номе, продуцирующей соматотропный гормон) и у 10% - псаммоматозные меланотические шванномы

В 1% случаев комплекса Carney обнаруживаются ад- ренокортикальные аденомы, распространенность которых у общей популяции составляет всего лишь 4-12 случаев на 1 000 000 населения. Иногда у больных комплексом Carney наблюдается аденокортикальная карцинома, которая, ско- рее всего, развивается на фоне PPNAD. В случаях адено- кортикального рака, наряду с избыточной продукцией кор- тизола, часто наблюдается и избыточная продукция андро- генов, что может быть полезным при дифференциации ад- ренокортикальной карциномы от узлов большого размера при PPNAD. Учитывая вышесказанное, комплекс Carney в последнее время принимается как разновидность синдрома множественной эндокринной неоплазии

Синдром Cowden (синдром множественных гамар- том) представляет собой редкое наследственное расстрой- ство (распространенность 1 случай на 200 000 населения) и развивается в результате наследственных мутаций в гене *PTEN* (10q23.31). Мутации в данном гене обнаруживаются в 85% случаев синдрома Cowden (см.: главы 17, 21). Распро- страненность синдрома Cowden составляет 5 случаев на 1 000 000 населения. Синдром Cowden наследуется по ауто- сомно-доминантному типу и характеризуется множествен- ными гамартомами (почти во всех случаях) и злокачествен- ными опухолями (в основном раком молочной железы, ра- ком щитовидной железы и раком тела матки). Больше 90% больных синдромом Cowden проявляют манифестацию синдрома к возрасту 20 лет. Есть данные о том, что адено- кортикальная карцинома у больных синдромом Cowden наблюдается чаще по отношению к общему населению, но точный риск не известен

Врожденная адренальная гиперплазия представляет собой группу наследственных (аутосомно-рецессивных) расстройств, которые характеризуются дефицитом одного из энзимов для синтеза гормонов коры надпочечника (сте- роидных гормонов). Данная патология развивается в ре- зультате наследственных мутаций в генах *CYP21A2* (6p21.33), *CYP11B1* (8q24.3), *CYP17A1* (10q24.32), *HSD3B2* (1p12), *CYP11A1* (15q24.1), *STAR* (8p11.23) или *CYPOR* (7q11.23), которые кодируют специфические энзимы из се- мейства энзимов цитохрома P450. Наследственная мутация в гене *CYP21A2* является самой распространенной причи- ной данного расстройства (характеризуется дефицитом 21-гидроксилазы) и затрагивает одного из каждых 10 000- 15 000 новорожденных. В зависимости от дефицитного эн- зима, врожденная адренальная гиперплазия может прояв- ляться синдромом Cushing, вирилизацией, феминизацией и т.д. Многие больные врожденной адренальной гиперплази- ей демонстрируют увеличенный надпочечник (гиперпласти-



КТ картина (А) и макроскопический вид (Б) PPNAD у больного комплексом Carney. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Berthel J. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 21-26.

Синдром Cowden впервые был обнаружен в 1963 г. у 20-летней больной Rachel Cowden, после которой расстройство получило свое название. Данный синдром характеризуется мультисистемным расстройством различ- ного характера, благодаря чему демонст- рирует высокую степень фенотипической вариабельности. Поэтому реальная заболе- ваемость данным расстройством может быть намного выше, чем считается в насто- ящее время.

Врожденная адренальная гиперплазия назы- вается неклассической, когда дефицит 21- гидроксилазы не представляет опасности для жизни (в отличие от классического варианта). Неклассическая адренальная гиперплазия обычно не обнаруживается при скрининговой программе новорожденных. Клинические проявления данного расстройства в позднем детстве могут включать преждевременные волосы на теле и прыщи. У девушек-по- дростков самой частой проблемой являются избыточные волосы на лице и теле, менстру- альные нарушения и гнойничковые прыщи.

ческую аденомегалию). Опухоли надпочечника развивается у 11-82% больных врожденной адренальной гиперплазией. Примерно половина данных опухолей развивается односторонне. Иногда адренальная опухоль представляется в виде адренокортикальной карциномы при данном расстройстве.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития рака надпочечника

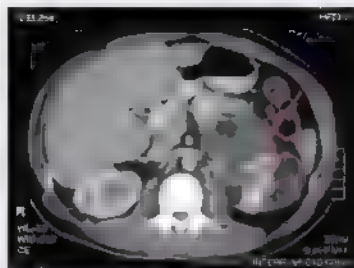
Не известны

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития рака надпочечника

Не известны

Пути снижения риска развития рака надпочечника

Из-за того, что адренокортикальный рак наблюдается очень редко и не известны экзогенные факторы, способствующие развитию адренокортикальной карциномы, не разработаны и меры для снижения риска данной опухоли



КТ картина слишком увеличенного левого гетерогенного надпочечника у 35-летнего мужчины с классической адренальной гиперплазией с дефицитом 21-гидроксилазы. Диагноз врожденной адренальной гиперплазии был поставлен в неонатальном периоде. У больного также эктопия ткани надпочечника в яичко. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Ferreira F et al *J Med Case Rep*, 2013, 7: 39-44

ГЛАВА

37

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

Злокачественные опухоли, исходящие из мезенхимальных тканей, за исключением скелета и мезенхимальных элементов висцеральных органов, называются мягкоткаными саркомами. Мягкотканые саркомы представляют собой гетерогенную группу опухолей, исходящих из разных клеток мезенхимального происхождения. Примерно 0,7-0,8% всех случаев злокачественных опухолей приходится на долю мягкотканых сарком. Данные опухоли наблюдаются в 4 раза чаще по сравнению с саркомами костей. Показатель заболеваемости данной опухолью составляет примерно 2-3 новых случая на 100 000 населения в год.

Не наблюдается различий в заболеваемости данными опухолями среди представителей противоположных полов. Мягкотканые саркомы чаще всего наблюдаются в детском возрасте (до 5 лет) и в возрасте старше 50 лет. У взрослых 57% случаев мягкотканых сарком обнаруживаются в возрасте старше 65 лет. Всего 9% случаев данных опухолей обнаруживаются у молодых людей (<30 лет), у которых наблюдается самая низкая заболеваемость. В дальнейшем заболеваемость повышается неуклонно до 50 лет, и после 50 лет данный показатель повышается резко.

Есть данные о том, что в последние 2 десятилетия заболеваемость мягкоткаными саркомами повысилась примерно на 16%. Считается, что данная динамика связана с улучшением диагностических техник и с более точной регистрацией упомянутых нозологических единиц.

Наивысшая заболеваемость мягкоткаными саркомами в США (в 1973-2008 гг.) наблюдалась у афроамериканцев, вслед за ними следует светложесткое население (соответственно, 5,1 100 000 и 4,5 100 000 в год), а у азиатов данный показатель составил 2,8 100 000 в год.

Саркомы (мягких тканей и костей) составляют 30% всех случаев злокачественных опухолей в детском возрасте, но всего 1% у взрослых.

Саркомы мягких тканей составляют 85-90% всех случаев сарком, саркомы костей 10-15%.

Мягкотканые саркомы, развивающиеся в детском возрасте, в основном наблюдаются в виде рабдомиосаркомы (в 50% случаев) или недифференцированной мягкотканной опухоли в области головы и шеи. У взрослых данные опухоли чаще всего наблюдаются в виде лейомиосаркомы и обнаруживаются в конечностях (в 50% случаев) и в забрюшинном пространстве, и изредка наблюдаются в области головы и шеи.

Мягкотканые саркомы исходят не от существовавших ранее доброкачественных опухолей, а *de novo* от нормальных тканей, так как дедифференциация редко происходит в мягкотканых опухолях. Другими словами, озлокачествление доброкачественных опухолей мягких тканей является казуистическим явлением.

Факторы риска для развития мягкотканых сарком

- подвержение воздействию ионизирующей радиации
- профессиональные факторы
- заражение HIV
- заражение HHV8

Подвержение воздействию ионизирующей радиации является фактором риска для развития мягкотканых сарком. По данным исследования продолжительности жизни у жертв атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки, было обнаружено много случаев мягкотканых сарком (особенно лейомиосаркомы). Радиотерапия, проведенная по поводу лимфомы Hodgkin и рака молочной железы (нередко также по поводу рака предстательной железы), тоже является фактором риска. Радиотерапия-индуцированная саркома в основном демонстрируется в варианте лейомиосаркомы, ангиосаркомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, недифференцированной веретенноклеточной саркомы. Несмотря на то, что липосаркома очень распространенный вариант мягкотканых сарком среди общего населения, это самый редко ассоциирующийся с воздействием ионизирующей радиации патогистологический вариант. Ангиосаркома представляет собой классический тип мягкотканых сарком, ассоциирующийся с радиотерапией по поводу рака молочной железы. Комбинация радиотерапии с алкилирующими препаратами повышает риск для развития саркомы еще больше. У таких больных саркома развивается только на участках тела, подвергшихся воздействию иррадиации. Обычно между радиотерапией и обнаружением мягкотканой саркомы проходит примерно 10 лет. В целом считается, что причину 5% случаев мягкотканых сарком составляет подвержение воздействию ионизирующей радиации. Критериями радиотерапия-индуцированных мягкотканых сарком являются: саркома развилась на участке, подвергшемся воздействию иррадиации, и прошло как минимум 3 года от радиотерапии до обнаружения саркомы.

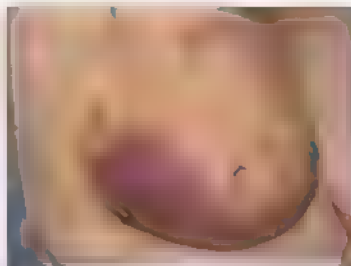
Работа в садоводстве и в индустрии определенных химических соединений считается фактором, повышающим риск развития сарком мягких тканей. Есть данные о том, что в последние десятилетия заболеваемость данными опухолями среди людей, работающих в садоводстве и в сельском хозяйстве (за исключением фермерского хозяйства), повысилась в 4 раза. Данная ассоциация объясняется воздействием воздействию гербицидов и пестицидов, особенно хлорфенолов. Следует отметить, что данная динамика в заболеваемости не наблюдалась у людей, работающих в фермерском хозяйстве.

Долгое время считалось, что СПИД является основной причиной развития саркомы Кароси, которая исходит из эн-

Мягкотканые саркомы включают в себя около 50 гистологических вариантов. Примерно 20% случаев саркомы мягких тканей диагностируются как саркомы без спецификации по гистологическим типам. Остальные 80% составляют следующие патогистологические типы:

- лейомиосаркома – 18%,
- фибробластическая саркома 14%,
- липосаркома 13%,
- остальные морфологические типы – 34%.

Примерно две трети случаев (67%) саркомы мягких тканей без спецификации по гистологическим типам диагностируется в возрасте старше 60 лет, что объясняется тем, что люди упомянутого возраста редко подвергаются хирургии и патологические образцы (биопаты) бывают недостаточными для точного патогистологического диагноза.



Типичная клиническая картина радиотерапия-индуцированной саркомы молочной железы. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Cohen-Hallach R.B. et al. Clin Sarcoma Res. 2017; 7: 15-20

Несмотря на то, что мышьяк и винилхлорид считаются канцерогенными химическими соединениями, по отношению к сарcome печени, нет доказательств тому, что данные факторы повышают риск для развития сарком мягких тканей.

Если раньше считалось, что травмы, приводящие к ушибам, повреждению и сдавлению мягких тканей, могут способствовать развитию сарком мягких тканей, то в настоящее время данное мнение полностью отрицается.

дотелиальных клеток и представляет собой мультицентрическую, медленно растущую опухоль. На самом деле, у людей со СПИДом в тысячи раз повышается риск развития саркомы Карози. В последнее время исследователи постарались сузить круг причин данной опухоли и пришли к выводу, что заражение *HHV8* (*human herpesvirus 8*), который передается половым путем, играет центральную роль в развитии саркомы Карози. Высокая распространенность данной саркомы в регионах Средиземного моря и в Западной Африке связана напрямую с заражением *HHV8*. Заражение *HHV8* сильно ассоциируется с развитием саркомы Карози, как у лиц с *HIV1*, так и без него. Следует отметить, что в регионах, где высокая распространенность *HIV1* и *HHV8* (например, в Зимбабве), 20% мягкотканых сарком у детей составляет саркома Карози, тогда как в США данная цифра составляет всего 2%.

В целом, у детей, зараженных *HIV*, риск развития мягкотканых сарком в 40 раз выше по отношению к взрослым. В отличие от детей, у *HIV*-зараженных взрослых мягкотканые саркомы не ассоциируются с *EBV*-инфекцией. У таких детей, наряду с саркомой Карози, выше и риск (17%) для развития лейомиосаркомы. Следует отметить, что у детей, не зараженных *HIV1*, обнаружение лейомиосаркомы очень редкое явление (1:1.000.000).

Патологии, способствующие развитию мягкотканых сарком

хроническая лимфедема

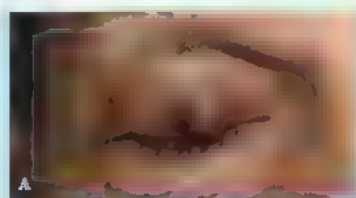
Хроническая лимфедема различного происхождения (после радикальной мастэктомии, после паховой лимфодиссекции по поводу меланомы, в результате венозного или лимфатического стаза, в результате травмы и т.д.) может сопровождаться развитием ангиосаркомы. Данная опухоль характеризуется неблагоприятным прогнозом (см. ниже).

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием мягкотканых сарком

На сегодняшний день известны определенные наследственные синдромы, которые ассоциируются с развитием мягкотканых сарком. Следует отметить, что синдромы, которые ассоциируются с гастроинтестинальными стромальными опухолями, здесь не упоминаются.

- синдром *Li-Fraumeni*
- наследственная ретинобластома
- нейрофиброматоз 1 типа
- синдром *Werner*
- синдром *Gorlin*
- синдром нейкегенского повреждения
- синдром конституционального *MMR*-дефицита

Саркома Карози получила свое название от венгерского врача *Moltz Karosi*, впервые описавшего данную опухоль в 1872 г. как «идиопатическую пигментированную саркому кожи». Эта опухоль исходит из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и представляется как медленно растущая, мультицентричная опухоль, повременяющаяся в основном кожу (носа, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, анальной области) и слизистой оболочки полости рта. Раньше данная опухоль наблюдалась у еврейских и итальянских мужчин, проживающих в бассейне Средиземного моря. После появления *HIV1* особенности данных опухолей изменились сильно. Саркома Карози, развивающаяся у людей, зараженных *HIV1*, имеет очень агрессивное клиническое течение.



Множественные очаги саркомы Карози у 53-летнего мужчины, зараженного *HBV*.
А - очаг саркомы Карози на верхнем веке.
Б - очаги саркомы Карози на тыльной стороне руки. Диссеминированные очаги наблюдаются также на других участках тела. При иммуногистохимическом исследовании опухоль демонстрирует положительную *CD31/HHV8*-реактивность. Доступно по лицензиям: CC BY 4.0. Özkur E et al. *Clin Med*. 2016; 4 (1): 031-032.

Называние мягкотканной опухоли, развивающейся в результате хронической лимфедемы, лимфангиосаркомой — это плод неправильной номенклатуры, так как в таких случаях упомянутая опухоль развивается не от лимфатических, а от кровеносных сосудов и «ангиосаркома» было бы более уместным названием.

- синдром *Gardner*
- синдром *Bloom*
- синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли,
- синдром *Beckwith-Wiedemann*
- синдром *Costello*
- синдром *Noonan*
- кардиофациокутанный синдром
- синдром мозаичной пестрой анеуплоидии

Синдром *Li-Fraumeni* в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *TP53* (17p13.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей в определенных органах. Примерно в 20% случаев данный синдром развивается в результате *de novo* мутаций в упомянутом гене. Ген *TP53* является геном-супрессором опухолевого роста и кодирует протеин p53, который известен как «защитник генома». Есть данные (см. глава 17) о том, что данный синдром может развиваться в результате наследственных мутаций в гене *CHEK2* (22q12.1). Синдром *Li-Fraumeni* также называется синдромом *SBLA*, что означает разнообразности опухолей, которые наблюдаются наиболее часто – саркому, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкемию и опухоли надпочечника (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). Развитие злокачественных образований значительно выше у женщин в течение жизни по сравнению с мужчинами (соответственно, 93% и 69%). Средний возраст больных при обнаружении первой опухоли ниже у женщин по сравнению с мужчинами (29 лет и 40 лет, соответственно). Синдром характеризуется не только множеством разновидностей злокачественных опухолей у конкретного индивидуума, но и обнаружением злокачественных новообразований в раннем возрасте и множеством поврежденных данным синдромом членов семьи. Наряду с упомянутыми опухолями повышается и риск развития других злокачественных опухолей. Согласно спектру основных злокачественных опухолей, характерных для данного синдрома, саркомы (саркомы костей и мягкотканые саркомы вместе) обнаруживаются у 25% больных синдромом *Li-Fraumeni*; хотя они могут наблюдаться в любом гистологическом варианте, чаще всего обнаруживается рабдомиосаркома, которая сопровождается липосаркомой. Рабдомиосаркома и липосаркома вместе составляют 12% всех случаев сарком (сарком костей и мягкотканых сарком вместе) при синдроме *Li-Fraumeni*, тогда как при спорадических случаях данный показатель достигает 52%. Мякотканые саркомы при синдроме *Li-Fraumeni* обнаруживаются в более молодом возрасте, чем спорадические саркомы. Следует отметить, что только 3.6% случаев сарком, обнаруженных у взрослых людей, развивается в результате наследственных мутаций в гене *TP53*.



Саркома вульвы у 14-летней женщины с синдромом *Li-Fraumeni*. У больной в анамнезе рабдомиосаркома темпоромандибулярной области в возрасте 3 лет и остеосаркома нижней челюсти (с метастазированием в легкие) в возрасте 11 лет. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Yael R et al. *Gynecol & Obstet Case Reps*, 2015, 1 (1): 6-7

Лица с синдромом *Li-Fraumeni* очень чувствительны к повреждающему действию радиотерапии. Поэтому соответствующие больные, получившие радиотерапию по поводу злокачественной опухоли, имеют высокий риск развития второй злокачественной опухоли.

У детей с рабдомиосаркомой в возрасте до 3 лет очень высока вероятность наличия наследственной мутации в гене *TP53*. Следует отметить, что 30-60% случаев сарком мягких тканей, не ассоциированных с синдромом *Li-Fraumeni*, демонстрируют соматические мутации в упомянутом гене.

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *RB1* (3q14.2). Следует отметить, что только 10-20% больных наследственной ретинобластомой имеет семейный анамнез, в остальных случаях наследственные мутации в упомянутом гене происходят *de novo*. Ген *RB1* является геном-супрессором опухолевого роста и в норме регулирует деление и рост клеток сетчатого слоя (см. глава 44). Иногда причиной развития семейной ретинобластомы является не мутация в гене *RB1*, а делеция определенного участка хромосомы 13, где находится упомянутый ген. Следует отметить, что на участке хромосомы 13, где находится ген *RB1*, имеются и гены, мутации в которых могут быть причиной умственной отсталости, задержки развития, выпуклых бровей, маленького носа с широкой переносицей, нарушения слуха. У лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе высок риск (примерно у 70% больных) развития других злокачественных опухолей мезенхимального (в основном саркомы костей и саркомы мягких тканей) и эпителиального происхождения в течение их жизни. Следует отметить, что у больных с наследственными мутациями в гене *RB1* риск развития мягкотканых опухолей выше спустя, в среднем, 30 лет после лечения ретинобластомы. Риск еще выше у тех, кто получил лучевую терапию по поводу ретинобластомы. Следует отметить, что лица, получившие алкилирующие агенты в качестве химиотерапии (вместе с радиотерапией), имеют еще выше риск развития лейомиосаркомы (примерно в 3-4 раза выше) по сравнению с детьми, получившими только радиотерапию. Риск развития лейомиосаркомы еще выше (в 5 раз) у больных, получивших алкилирующие препараты в возрасте до 1 года.

Нейрофиброматоз I типа (болезнь von Recklinghausen) развивается в результате наследственных мутаций (или делеций) в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте (см.: главы 18, 36). Тип наследования данного наследственного расстройства аутосомно-доминантный. Ген *NF1* является супрессором опухолевого роста и кодирует протеин *нейрофибрина*, который отрицательно регулирует *RAS-MAPK сигнальный путь*. При данном расстройстве также характерны «пятна от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*), пигментные пятна или веснушки на подмышках (*признак Crowe*) и в паховой области, узелки Lisch, оптический глиома, костная дисплазия. Распространенность данного расстройства составляет 1 случай на 3500 населения по всему миру. Дети с нейрофиброматозом I типа склонны развивать рабдомиосаркому эмбрионального подтипа. Примерно 0.5-2% случаев рабдомиосаркомы у детей связано с нейрофиброматозом I типа. Риск развития рабдомиосаркомы у детей с нейрофиброматозом I типа



Больная лейомиосаркомой левой орбиты (прогрессирование лейомиосаркомы после третьего хирургического удаления нейрохирургом и адъювантной химиотерапии и радиотерапии в течение последних 4 лет), у которой была обнаружена двусторонняя ретинобластома 26 лет назад и произведена энуклеация правого глаза при диагностике. В детстве она получила химиотерапию и радиотерапию на левую орбиту. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Furdova A, Sekac J Secondary malignancies in adulthood and after retinoblastoma treatment in childhood. In: Hind Alkanan (ed) Retinoblastoma: past, present and future. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.86746

Саркома мягких тканей является следующей после саркомы костей самой распространенной опухолью из группы вторых злокачественных опухолей у лиц с наследственной ретинобластомой и составляет 12-32% всех соответствующих опухолей. Повышение риска для сарком мягких тканей начинается в течение 10 лет после диагноза наследственной ретинобластомы и продолжается 50 лет после упомянутого момента. При этом разные типы сарком обнаруживаются в соответствующем возрасте так же, как у общего населения. Спустя 50 лет после радиотерапии по поводу ретинобластомы кумулятивный риск для развития сарком мягких тканей составляет 13.1% (8.9% – в зоне радиотерапии, 5.1% – вне зоны радиотерапии). Лейомиосаркома (самый частый тип – 32%) и липосаркома (редкий тип – 4-5%) в 2 раза чаще развиваются вне зоны радиотерапии, но фибросаркома (20%), плеоморфная саркома (17%) и рабдомиосаркома (10-11%) обнаруживаются в зоне радиотерапии.

составляет 0,02-0,03%, что в 20 раз выше, чем у общего населения. Рабдомиосаркома у соответствующих детей обнаруживается в возрасте в среднем 2,5 лет. Рабдомиосаркома у детей болезнью von Recklinghausen, чаще всего обнаруживается в мочевом пузыре и предстательной железе. У 8-13% больных нейрофиброматозом I типа развивается злокачественная опухоль оболочки периферических нервов – нейрофибросаркома, которая представляет собой агрессивную и редкую (составляет 2-10% сарком мягких тканей у общего населения) саркому.

Синдром Werner (progeria) развивается в результате наследственных мутаций в гене *RECQL2* (8p12), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется преждевременным старением. Упомянутый ген еще называется геном *WRN*. Ген *WRN* кодирует белок Werner, который играет очень важную роль в репарации поврежденной ДНК. Белок Werner действует как типичный энзимов-хеликаз (см.: глава 38). Заболеваемость данным синдромом различна в разных регионах и у разных этнических групп. В США заболеваемость составляет 1:200 000, в Японии – 1:20 000-40 000 (1:100 000 по всему миру).

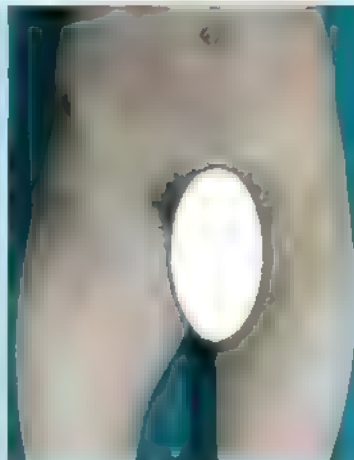
В отличие от синдрома Bloom (данный синдром тоже относится к генетическим расстройствам, характеризующимся неустойчивостью хромосом, связанной с хеликазми), дети с синдромом Werner фенотипически нормальные до подросткового возраста. Для больных синдромом Werner характерны сенильный вид и катаракта глаз, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, нарушение фертильности, остеопороз и изъязвление кожи в молодом возрасте. Продолжительность жизни больных синдромом Werner составляет в среднем 50 лет.

У лиц с синдромом Werner выше риск развития различных опухолей – меланомы, опухолей эпителиального (рака щитовидной железы) и мезенхимального происхождения (сарком), в том числе мягкотканых сарком (фиброзной гистиоцитомы, лейомиосаркомы). Нередко наблюдаются множественные и редкие опухоли. Следует отметить, что, если по сравнению с саркомами (с мезенхимальными злокачественными опухолями) заболеваемость эпителиальными злокачественными опухолями в 10 раз выше у общего населения, тогда соотношение одинаково среди больных синдромом Werner.

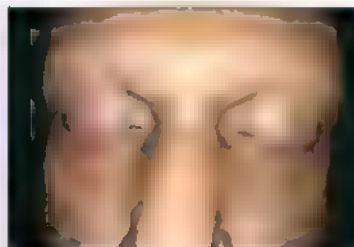
Синдром Gorlin (синдром неусообразного базально-клеточного рака) – это редкая, но хорошо известная болезнь, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTCH1* (9q22.32), редко – в гене *PTCH2* (1p34.1). Примерно один из каждых 57 000-256 000 людей страдает данным генетическим расстройством (см.: глава 3).

Больные синдромом Gorlin имеют очень высокий риск развития множественных очагов БКР. У 90% соответствующих

Для нейрофиброматоза I типа также характерно развитие ГИСО, которые развиваются в 6% случаев. В отличие от спорадических случаев ГИСО, которые чаще всего обнаруживаются в желудке и солитарно, ГИСО при нейрофиброматозе I типа в основном развиваются в тонком кишечнике в виде множественных очагов.



Большая опухоль (нейрофибросаркома) в переднезадней части правого бедра у 15-летнего мальчика с нейрофиброматозом I типа. У больного признаки нейрофиброматоза кожи и «пятна от хофа с молоком». С разрешения Dove Medical Press. Tosun H.B. et al. *Int Med Case Report J*, 2015, 8: 267-271.



Преждевременное поседение ресниц у 33-летнего мужчины с синдромом Werner. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Taff T et al. *Our Dermatol Online*, 2018, 9: 148-151.

ющих светлокотых лиц наблюдается множественный БКР (иногда до 200 очагов). Для больных синдромом Gorlin также характерны факультальный дисморфизм (макроцефалия, выдающийся лоб, расщелина губ и неба, гипертелоризм, глазные аномалии), раздвоенные ребра, кисты костей, одонтогенные кисты, кифосколиоз, короткие ласты, гиперкератоз на ладони и подошве, интракраниальные эктопические кальцификации. У больных синдромом Gorlin нередко обнаруживаются фиброма сердца и/или яичников, медуллобластома. Для синдрома Gorlin также очень характерны множественные кожные дефекты в виде вдавлений (ямочек) на ладонной и подошвенной поверхности (*palmar-plantar pits*). Умственная отсталость наблюдается у 5% больных данным синдромом (см. глава 3). Больные синдромом Gorlin также имеют высокий риск развития саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы, фибросаркомы) мягких тканей.

Синдром неймегенского повреждения (синдром берлинского повреждения) представляет собой редкое (в литературе описано около 150 случаев) аутосомно-рецессивное генетическое расстройство, которое развивается в результате гомозиготной (биаллельной) мутации в гене *NBN* (также известен как *NBS1* 8q21.3), характеризуется хромосомной неустойчивостью и гиперчувствительностью к воздействию радиации. Несмотря на редкость синдрома, большинство случаев обнаружено у славянского населения Центральной и восточной Европы. Дети с данным синдромом отличаются характерными факультальными признаками (возвышение центральной части лица с наклонным лбом и отступающей челюстью), коротким ростом, иммунной недостаточностью и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей (см. глава 21). Ранняя яичниковая недостаточность у девушек и задержка в развитии речи очень частое явление при данном синдроме. Второстепенные аномалии скелета включают в себя клинодактилию пятого пальца рук и синдактилию вторых и третьих пальцев ног в 50% случаев. «Пятна от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) и витилиго обнаруживаются часто (у 50-70% больных). Седина в волосах наблюдается во втором и третьем десятилетии жизни больных. Врожденные аномалии почек (гипоплазия/аплазия почки, подковообразная почка, эктопическая почка) наблюдается относительно часто. Нередко могут обнаружиться гипоспадия, крипторхизм, уретровианальный, ректовагинальный свищ. Иммунная недостаточность ведет к развитию рецидивирующих респираторных инфекций, которые нередко угрожают жизни. У 40% больных данным синдромом развиваются злокачественные заболевания (поп-Hodgkin лимфома, лимфобластная лейкемия, а также рак молочной железы, рак толстого кишечника) к возрасту 20 лет. Нередко обнаруживается и эмбриональная рабдомиосаркома (перианальной области) при данном синдроме.



«Пятна от кофе с молоком» (у больной 4 подобных пятен) у 23-летней женщины с наследственной мутацией (C 1348-2A>G) в гене *PTCH1* (A). Б - кератокистозные одонтогенные опухоли нижней челюсти. В анамнезе кератокистозные одонтогенные опухоли были также у отца (в возрасте 16 лет) и у брата (в возрасте 15 лет) больной БКР кожи отсутствовал у указанных членов семьи. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Pont G et al *Hered Cancer Clin Pract*, 2012, 10 15



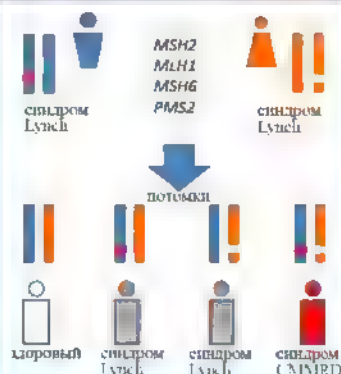
Удвоенный большой палец у больного синдромом неймегенского повреждения. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Chrzanowska K H. et al *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7 13-31

Синдром конституционального MMR-дефицита развивается в результате гомозиготных (биаллельных) мутаций в генах MMR (*MLH1* 3p22.2, *MSH2* 2p21-p16.3, *MSH6* 2p16.3, *PMS2* 7p22.1). В отличие от данного синдрома, синдром Lynch появляется в результате гетерозиготных (моноваллельных) мутаций в данных генах. Другими словами, синдром конституционального MMR-дефицита наследуется по аутосомно-рецессивному, синдром Lynch – по аутосомно-доминантному типу. Синдром конституционального MMR-дефицита представляет собой редкий синдром, характеризующийся предрасположенностью к развитию злокачественных заболеваний 4 основных групп: гематологические злокачественные заболевания, опухоли ЦНС, колоректальный рак (со множественными колоректальными полипами) и другие опухоли детского возраста, включая рабдомиосаркому.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте и предрасположенностью к развитию разных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ* (см. глава 38). При мутациях в гене *BLM* теряется функция BLM-протеинов, в результате чего частота случаев обмена между хроматидами повышается примерно в 10 раз по отношению к среднему числу обменов в норме. Большое число обменов между хроматидами приводит к разрыву генетического материала, что нарушает нормальную активность клеток и ведет к развитию патологических процессов. Риск развития злокачественных опухолей в 150–300 раз выше у больных синдромом Bloom по отношению к общему населению. Следует отметить, что 25% случаев злокачественных опухолей при данном синдроме обнаруживается в возрасте (в среднем) 21 года. Наряду с другими злокачественными опухолями (рака кожи, рака молочной железы, рака толстого кишечника, саркомы костей, лимфомы и т.д.), при синдроме Bloom повышается и риск для развития мягкотканых сарком. У 15% больных синдромом Bloom развиваются мягкотканые саркомы в течение их жизни. С другой стороны, 2% злокачественных опухолей, обнаруженных при синдроме Bloom, составляют мягкотканые саркомы.

Синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *SMARCB1* (также известен как *hSNFS* и *INI1* – 22q.1.23) и *SMARCA4* (19p13.2) и характеризуется реналь-

Синдром неймегенского повреждения децит некоторые общие особенности с аттаксией телеангиэктазией (поэтому раньше назывался также аттаксия телеангиэктазия вариант 1): хромосомные перестройки в Т-клетках, радиочувствительность и иммунную недостаточность (тяжелее при аттаксии телеангиэктазии). В отличие от аттаксии телеангиэктазии, при синдроме неймегенского повреждения не наблюдается аттаксия и телеангиэктазия, наоборот, наблюдается микроцефалия и отставание в развитии.



Схематическое изображение, сравнивающее состояние генов MMR при синдроме Lynch и конституциональном MMR-дефиците (MMRD constitutional MMR-deficiency).

Синдром Gardner развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций в гене *APC* (5q22) и характеризуется аденоматозным полипозом толстого кишечника, остеомы и опухолями мягкой ткани (смотреть глава 17). Клиническая манифестация данного генетического расстройства проявляется в возрасте 15–30 лет и как правило, экстраинтестинальные признаки проявляются раньше, чем интестинальный полипоз. При данном синдроме наблюдаются остеомы губчатых костей (верхней и нижней челюстей, ребер), патологии длинных трубчатых костей в виде локального кортикального утолщения или экзостоза, и мягкотканые опухоли различной гистологической структуры (атеромы, фибромы, липомы и т.д.). Следует отметить, что у соответствующих больных риск особенно выше для развития десмоидной опухоли, которая является высокодифференцированным, локально-агрессивным новообразованием с инфильтративным ростом.

ными и экстракраниальными рабдоидными опухолями и другими опухолями ЦНС (медуллобластомой, центральными PNET и т.д.). В зависимости от мутированного гена, который ассоциируется с данным наследственным расстройством, выделяют синдром *предрасположенности к рабдоидной опухоли 1* (вовлекается ген *SMARCB1*) и синдром *предрасположенности к рабдоидной опухоли 2* (вовлекается ген *SMARCB4*). Рабдоидная опухоль представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, которая обычно наблюдается у детей до 2 лет. При синдроме *предрасположенности к рабдоидной опухоли 2* данные опухоли могут также обнаружиться в подростковом и молодом возрасте. Рабдоидная опухоль впервые была описана как саркоматозный вариант опухоли Wilms. В дальнейшем наблюдались случаи экстракраниальной рабдоидной опухоли других локализаций, включая ЦНС. Классификация данной опухоли сложна, потому что гистологические и иммунологические характеристики рабдоидной опухоли разных органов (печени, мягких тканей, ЦНС) демонстрируют существенные вариации. Рабдоидная опухоль ЦНС также называется тератой ЦНС.

Некоторые наследственные синдромы, при которых развивается и рабдоиосаркома, описаны в разделе, посвященном опухолям детского возраста. Здесь коротко будем напоминать об определенных аспектах соответствующих синдромов.

Синдром Beckwith-Wiedeman, который классифицируется как синдром гигантизма, характеризуется неонатальной гипогликемией, макросомией, макроглоссией, гемигиперплазией, висцеромегалией, омфалоцелем, патологией почек (медуллярной дисплазией, нефрокальцинозом, нефромегалией) в разных комбинациях проявлений. Причину развития данного синдрома составляют разные генетические нарушения в коротком плече хромосома 11 (см. глава 36). Данное наследственное расстройство передается по аутосомно-доминантному типу. Злокачественные опухоли в детском и подростковом возрасте наблюдаются примерно в 9% (4-21%) случаев данного синдрома. У детей с данным синдромом чаще всего наблюдаются опухоль Wilms, гепатобластома, нейробластома, аденокортикальная карцинома и рабдоиосаркома. Рабдоиосаркома при синдроме Beckwith-Wiedeman наблюдается в основном в вариантах эмбриональной и альвеолярной гистоструктуры и обнаруживается в возрасте 1-13 лет.

Синдром Costello развивается в результате наследственных мутаций в гене *HRAS* (11p155) и характеризуется ментальными нарушениями (интеллектуальной неспособностью) и физическими расстройствами (мягкой кожей, глубокими складками кожи, которые особенно заметны на ладонях и подошвах, необычными гибкими суставами, характерными чертами лица, включая большой рот, сердечными

Туберозный склероз представляет собой редкое аутосомно-доминантное генетическое расстройство, которое развивается в результате мутаций в генах *TSC1* (9q34) и *TSC2* (16p13), и характеризуется различными патологиями, в том числе доброкачественными и злокачественными опухолями в различных органах – в коже, в мозге, в почках, в сердце, в органах желудочно-кишечной системы, в органах зрения и т.д. (см. глава 29). У большинства больных туберозным склерозом в ЦНС проявляются узлы (туберы) и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы. У 70-80% больных туберозным склерозом обнаруживаются новообразования почки (кисты, ангиомиолипомы, почечно-клеточный рак), у 40% – кистозные легочные патологии (исключительно у женщин старше 30 лет). Данному синдрому также характерны лимфангиомы, юкстамозная светлоклеточная «китарная» опухоль легкого. Последняя получила свое название от ее способности накапливать глюкозу (18ФДГ-ПЭТ демонстрирует умеренную активность), несмотря на доброкачественную природу. Экстракраниальные опухоли включены в группу ПЭКом (PEComa – *perivascular epithelioid cell tumor*). Упомянутые опухоли прогрессируют посредством гиперактивности mTOR-сигнального пути и антагонисты mTOR-сигнального пути демонстрируют существенный эффект для регрессии данных опухолей. У 40-60% больных обнаруживается также рабдоиосаркома (иногда рабдоиосаркома) сердца.

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак представляют собой наследственный синдром рака почки (тип наследования аутосомно-доминантный), который развивается в результате наследственных мутаций в гене *FH* (1q42-44) и характеризуется папиллярным раком почки тип 2 (более агрессивная форма рака почки) и лейомиомами (кожи и матки). До сегодняшнего дня в мире зарегистрировано примерно 180 семей с данным синдромом. Лейомиома матки наблюдается у 85-90% женщин и иногда трансформируется в лейомиосаркому.

пораками в виде гипертрофической кардиомиопатии), которые охватывают много частей тела (тип наследования – аутосомно-доминантный). Упомянутый ген обеспечивает инструкцией при синтезе протеин HRAS, который участвует в трансдукции экстрацеллюлярного сигнала о регуляции делений клеток в ядро клеток (см., глава 44)

Начиная с раннего детства, больные синдромом Costello имеют высокий риск развития доброкачественных (в виде периоральных и перианальных пиллом) и злокачественных новообразований (в 17% случаев). Самой распространенной (60–65%) злокачественной опухолью при синдроме Costello является рабдомиосаркома (в основном эмбриональная). Больные также склонны развивать нейробластому и рак мочевого пузыря

Синдром Noonan является наследственным расстройством (тип наследования – аутосомно-доминантный) и характеризуется характерной необыкновенной структурой лица, коротким ростом, сердечными пороками (в виде стеноза легочной артерии, септального дефекта, гипертрофической кардиомиопатии или тетрады Fallot), проблемами кровооттока, мальформациями скелета и другими признаками. Причиной данного синдрома являются мутации в гене *PTPN11* (12q24.13) в 50% случаев, в гене *SOS1* (2p22.1) – в 10–15% случаев, в генах *RAF1* (3p25.2) и *RIT1* (1q22) – в 5% случаев для каждого, в генах *KRAS* (12p12.1) и *NRAS* (1p13.2) – в определенной части остальных случаев (см. глава 44)

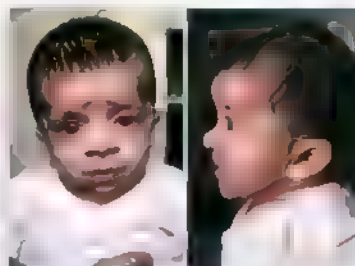
У 23% больных синдромом Noonan до 55 лет развиваются злокачественные заболевания. Больные синдромом Noonan имеют также высокий риск (13–14%) для развития рабдомиосаркомы (в основном эмбриональной гистоструктуры) наряду с другими самыми часто обнаруживаемыми злокачественными заболеваниями (ювенильной миеломоноцитарной лейкемией, нейробластомой)

Кардиофациокутанный синдром является редким наследственным расстройством (тип наследования – аутосомно-доминантный), которое влияет на многие части тела, особенно на сердце, лицо и кожу (см. глава 44). Причину данного синдрома составляют мутации в генах *BRAF* (7q34) – в 75–80% случаев, *MAP2K1* (15q22.31) и *MAP2K2* (19p13.3) – в 10–15% случаев, *KRAS* (12p12.1) – примерно в 5% случаев. В большинстве случаев данный синдром развивается в результате *de novo* мутаций в указанных генах, и при таких случаях семейный анамнез отсутствует

Следует отметить, что что кардиофациокутанный синдром очень схож по манифестации с синдромами Costello и Noonan. Риск развития злокачественных заболеваний при кардиофациокутанном синдроме несравним с риском рака при синдроме Costello (примерно в 3.5% и 11.0% случаев, соответственно). Несмотря на это, дети с кардиофациокутанным синдромом имеют высокий риск развития лей-



4 4-летняя больная синдромом Costello. У больной характерные для данного синдрома черты лица (давленная переносица, толстые губы) и редкие волосы. Диагноз синдрома Costello был поставлен на основании генетического анализа в возрасте 7 месяцев, и была обнаружена мутация (G12S) в гене *HRAS*. При обследовании больной (согласно протоколу скрининга опухолей) была обнаружена паравезикулярная солидная опухоль (эмбриональная рабдомиосаркома). Доступно по лицензии CC BY 4.0: Sanchez-Montenegro C et al. *Case Reports in Genetics*, 2017, Article ID 1587610



Характерные черты лица (широкая переносица, толстые губы, проз, низко сидящие уши, толстый завиток ушной раковины) при синдроме Noonan. С разрешения Digho M.C., Manlio B. *Images Paediatr Cardiol*, 2001, 3 (2): 19–30

кемни, лимфом non-Hodgkin, гепатобластомы и эмбриональной рабдомиосаркомы. Рабдомиосаркома составляет 12-13% всех случаев злокачественных опухолей при кардиофациокутанном синдроме

Синдром мозаичной пестрой анеуплоидии представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно рецессивный), которое характеризуется конституциональной мозаичностью – потерей или приобретением целого хромосомы. Другими словами, при данном синдроме клетки тела имеют ненормальное количество хромосом (анеуплоидию) вместо 46 хромосом (большее (трисомия) или меньшее (моносомия) число хромосом). При данном синдроме определенная часть клеток имеет нормальное количество хромосом, другие – анеуплоидию, что называется мозаицизмом. Характерно, что как минимум одна треть клеток тела имеет анеуплоидию. Выделяют 3 типа данного синдрома – тип 1, тип 2 и тип 3, которые различаются характерной клинической манифестацией. Биаллельная мутация в гене *BUB1B* (15q15.1), который кодирует *BUBR1*, являющийся основным компонентом осевой митотической контрольной точки, составляет причину синдрома мозаичной разнообразной анеуплоидии 1 типа (то есть половая мутация в гене *BUB1B* (15q15.1), *TRIP13* (5p15.33) 3 типа. Последние гены кодируют протеины, которые участвуют при разделении хромосом во время митоза. Нет точных данных об уровне заболеваемости данным синдромом.

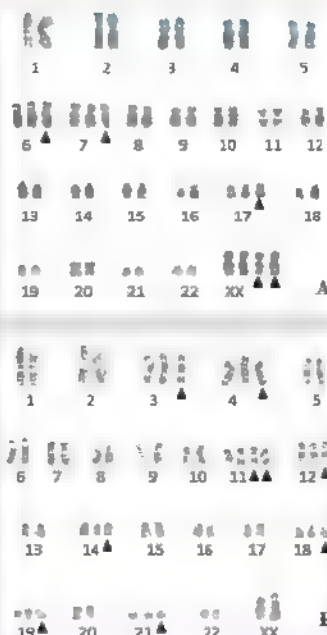
Кроме задержки развития, клинический спектр указанного синдрома включает в себя также мальформацию ЦНС, врожденные дефекты сердца, катаракты и другие мальформации. Данное расстройство характеризуется высоким риском развития эмбриональной рабдомиосаркомы, наряду с опухолью Wilms и лейкозией.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития мягкотканых сарком

- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- патологии, сопровождающиеся хронической лимфедемой
- пересадка солидного органа в анамнезе
- антибиотикотерапия матери до родов или новорожденному сразу после рождения в анамнезе
- проживание в местности рядом с заводами по сжиганию промышленных отходов

Злокачественные опухоли в персональном анамнезе, при которых проводится радиотерапия, ассоциируются с повышением риска развития мягкотканых опухолей. По мере увеличения продолжительности жизни больных после антинеопластического лечения повышается и риск развития данных сарком.

Несмотря на схожесть манифестаций синдромов РАСопатий, определенные признаки чаще наблюдаются при том или ином синдроме. Подавленный корень носа, отсутствие бровей (или редкие брови), кудрявые и редкие волосы на голове чаще наблюдаются при кардиофациокутанном синдроме и при синдроме Costello, нежели при синдроме Noonan. Птоз чаще наблюдается при кардиофациокутанном синдроме и синдроме Noonan, реже при синдроме Costello. Постнатальная задержка роста более характерна для синдрома Costello (у 97% больных), менее – для синдрома Noonan (у 30-50% больных) и наблюдается у 67% больных кардиофациокутанном синдромом.



Хромосомный набор в клетках с анеуплоидией у 11-летней больной с гомозиготной мутацией (с 697delA, p Lys235Argfs*31) в гене *CEP57*. Кариотип в 17 из 22 клеток был 46,XX. В остальных 5 клетках была выявлена анеуплоидия: A 51,XXXX, +6, +7, +17, B 55,XX, +3, +4, +11, +12, +14, +18, +19, +21. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Br ghtman D.S. et al. Clin Case Rep. 2018; 0014

Патологии, сопровождающиеся хронической лимфедемой (болезнь Milroy, идиопатические, травматические хронические лимфедемы) ассоциируются с высоким риском развития ангиосаркомы (см выше)

У больных с пересадкой солидного органа в анамнезе риск развития саркомы Кароси выше. Примерно 5% больных после пересадки почки развивают саркому Кароси. В эндемических для HHV8 зонах (в регионах вокруг Средиземного моря, в Африке) у реципиентов почки риск развития саркомы Кароси в 500 раз выше по отношению к общему населению. Данная саркома у соответствующих больных обнаруживается спустя 5-21 месяц после трансплантации органа. Однако есть данные о том, что саркома Кароси развилась спустя 18 лет после пересадки солидного органа. Следует отметить, что у больных, получавших циклоспорины как иммуномодулятор, риск развития саркомы Кароси выше по сравнению с получавшими азатиоприн.

Есть данные о том, что прием антибиотиков матерью до родов в дальнейшем повышает риск (примерно в 3 раза) развития рабдомиосаркомы у рожденного ребенка. Применение антибиотиков у новорожденного сразу после рождения тоже повышает данный риск (примерно в 7 раз).

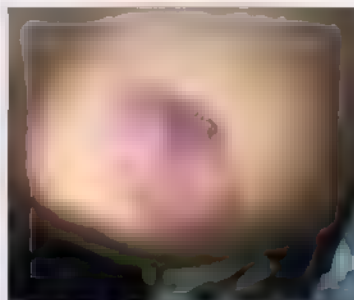
По данным исследования, проживание в местности рядом с заводом по сжиганию промышленных отходов повышает риск развития мягкотканых сарком. Есть данные о том, что проживание на расстоянии 2 км от упомянутых заводов повышает риск развития данных опухолей в более чем 30 раз. Данный риск связывается с эмиссией диоксида сильного канцерогена, выбрасываемого в природу этими заводами, что приводит к загрязнению окружающей среды упомянутым химическим соединением.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития мягкотканых сарком
Не известны

Пути снижения риска развития мягкотканых сарком

Из-за того, что заболеваемость мягкоткаными саркомами являясь и экзогенные факторы, способствующие развитию данных опухолей, не изучены полностью, не разработаны и надежные профилактические меры для снижения риска развития упомянутых злокачественных новообразований. Однако соблюдение определенных мер может снизить риск данных опухолей.

- учитывая тот факт, что основным известным фактором риска окружающей среды для мягкотканых сарком является подвергание воздействию ионизирующих радиаций, меры, направленные для уменьшения влияющей на мягкую ткань дозы иррадиаций, может снизить данный риск. С этой целью более точное направление дозы радиотерапии к ткани-мишени с разных сторон может быть одной из эффективных профилактических мер.



Ангиосаркома, развившаяся на фоне 6-месячной лимфедемы ипсилатеральной верхней конечности после радикальной мастэктомии с расширенной лимфодиссекцией и адъювантной радиотерапии у 56-летней больной. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Gill J, Kaila V. *Int J Clin Med Imaging*. 2019; 6:642.

90% случаев ангиосаркомы, ассоциирующейся с хронической лимфедемой, развивается на ипсилатеральной верхней конечности после мастэктомии. Случаи ангиосаркомы, ассоциирующейся с ипсилатеральной мастэктомией, называется *синдромом Stewart-Treves*. В литературе до сих пор описано приблизительно 400 случаев синдрома Stewart-Treves. По данным риск развития данного синдрома составляет 0.1-0.5% в течение 5 лет после радикальной мастэктомии. Механизм развития синдрома Stewart-Treves объясняется тем, что в результате блока лимфатического дренирования происходит нарушение антигенной презентации, тем самым образующиеся злокачественные клетки могут избежать иммунного надзора.

Учитывая тот факт, что определенные доброкачественные мягкотканые опухоли (липома, фиброма, гемангиома и др.) не подвергаются малигнизации, нет необходимости в удалении данных опухолей с точки зрения онкологической предусмотрительности, в случаях если они не создают косметических проблем.

ГЛАВА

38

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ САРКОМ КОСТЕЙ

Саркомы костей составляют 0,2-0,4% всех злокачественных опухолей. Самой распространенной формой сарком костей является остеосаркома. Показатель заболеваемости саркомами костей в США составляет 0,9 новых случаев на 100 000 населения в год. Заболеваемость данными опухолями слегка выше (в 1,4 раза) у мужчин по сравнению с женщинами. Каждый 1140-й мужчина и каждая 1660-я женщина имеют риск развития сарком костей в течение своей жизни.

Около половины случаев сарком костей обнаруживается в возрасте старше 45 лет, 15% – в возрасте старше 75 лет (средний возраст больных составляет 40 лет). Самый высокий показатель заболеваемости наблюдается в возрасте старше 85 лет. В целом, риск сарком костей повышается с возрастом, но некоторые подтипы в основном встречаются у детей и людей юношеского возраста. Остеосаркома имеет бимодальное возрастное распределение: большой пик в подростковом, юношеском и молодом возрасте (10-30 лет) и второй, менее большой пик у пожилых (старше 60 лет). Саркома Ewing в большинстве случаев наблюдается в возрасте до 20 лет, хондросаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома – в возрасте старше 40 лет.

Заболеваемость остеосаркомой у афроамериканцев немного выше по сравнению со светлокожими людьми. Саркома Ewing в 9 раз чаще наблюдается у светлокожих людей по сравнению с темнокожими. Хондросаркома реже наблюдается в странах Азии, по сравнению со странами Америки.

Меньше 1% случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на долю сарком костей.

Саркомы костей составляют 13-15% всех случаев сарком (сарком костей и сарком мягких тканей вместе).

Остеосаркома и хондросаркома представляют собой самые распространенные формы и вместе составляют более половины случаев среди всех сарком костей.

У детей и юношей (<20 лет) саркомы костей наблюдаются в следующем соотношении:

- остеосаркома – 56%,
- саркома Ewing – 34%,
- хондросаркома – 6%,
- остальные – 4%.

У взрослых саркомы костей наблюдаются в следующем соотношении:

- хондросаркома – 40%,
- остеосаркома – 28%,
- саркома Ewing – 8%,
- злокачественная фиброзная гистиоцитома – 4%,
- остальные – 20%.

Большая часть случаев сарком костей обнаруживается в нижних конечностях, меньше – в костях таза, редко – в костях верхних конечностей и черепа.

Факторы риска для развития сарком костей

- подвержение воздействию ионизирующего излучения

Подвержение воздействию источников ионизирующего излучения (плутония, Ra^{224} , Ra^{226} , Ra^{228} и продуктов распада данных изотопов), гамма-излучения и рентгеновских лучей классифицируется МАИЗО как одна из причин сарком костей. Подвержение воздействию ионизирующей радиации повышает риск развития сарком костей, и риск линейно связан с уровнем радиации. Абсорбированная доза в объеме 10 Гр считается опасной с точки зрения риска сарком костей, но очень сильная ассоциация наблюдается в дозе 30 Гр. Типичными источниками ионизирующей радиации являются радиотерапия, диагностическое облучение и натуральная радиация (радон). Получившие в детстве радиотерапию в дозе 20 Гр лица имеют до 40 раз выше риск по отношению к общему населению. Получение радиотерапии в старшем возрасте повышает данный риск в 3-5 раз. Следует отметить, что ассоциация хондросаркомы с радиотерапией слабее. У выживших после взрыва атомной бомбы людей риск развития саркомы костей в 7-8 раз выше по отношению к общему населению. Следует отметить, что период от подвергания воздействию радиации и развитием радиационно-индуцированной саркомы костей составляет 3-30 лет.

Радиойодотерапия, проводимая для лечения тиреотоксикоза или некоторых типов рака щитовидной железы, классифицируется МАИЗО как возможная причина сарком костей.

Данные показывают, что рентгеновское исследование и компьютерная томография, проводимые в детстве или подростковом возрасте, не повышают риск для развития сарком костей. Несмотря на это, по возможности следует ограничивать проведение данных исследований в детстве.

Следует сказать, что ионизирующие излучения являются единственным известным внешним фактором, способствующим развитию остеосаркомы.

Заболевания и патологии, способствующие развитию сарком костей

- болезнь Paget
- хондрома
- болезнь Ollier
- синдром Maffucci
- синдром McCune-Albright

Болезнь Paget является хроническим прогрессирующим метаболическим расстройством кости (при котором нарушаются нормальные репаративные и регенеративные процессы) неизвестной этиологии и характеризуется фор-

Риск развития саркомы у людей, подвергшихся радиотерапии, очень низок и различается у 0-1% соответствующих взрослых больных. Риск намного выше у детей. Саркомы костей составляют 20-30% всех случаев радиационно-индуцированных сарком. Остеосаркома является самой распространенной опухолью среди всех случаев радиационно-индуцированных сарком у детей и обнаруживается в течение 20 лет после радиотерапии.

Критерии радиационно-индуцированной саркомы следующие:

- саркома развивается в поле иррадиации;
- гистологические особенности различны в зависимости от первичной саркомы, по поводу чего проведена радиотерапия (в тех случаях, когда радиотерапия была проведена по поводу саркомы);
- имеется доказательство того, что в данной локализации не имелась саркома до иррадиации.

Мнения о минимальном периоде ожидания для развития радиационно-индуцированных сарком противоречивы, этот период варьируется от 6 месяцев до 5 лет, по мнению разных авторов.

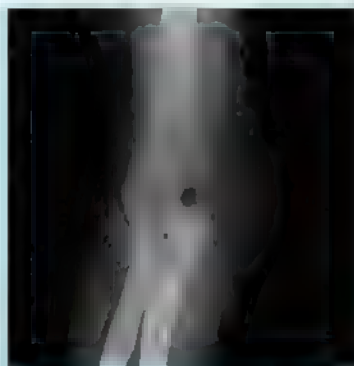


Остеосаркома правой решетчатой кости у 67-летнего мужчины, получившего адъювантную радиотерапию (54 Гр) по поводу аденокарциномы правой решетчатой пазухи 9 лет назад. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Alzahran M. et al. Case Rep Otolaryngol, 2011, Article ID 786202

мированием патологической костной ткани в одной или больше костях. Страдают данной болезнью в основном люди старше 50 лет. Поврежденные кости тяжелые и толстые, но слабее, чем нормальные кости, и риск патологического перелома выше. И хотя данное патологическое состояние не представляет опасности для жизни, но у 1% больных развивается остеосаркома, особенно когда поражение множественное.

Хондрома может перерождаться в хондросаркому, которая является самой частой формой сарком костей грудной клетки. 60% случаев хондромы обнаруживается в маленьких костях рук и ног. Из длинных трубчатых костей хондромой чаще всего поражаются бедренная кость и в 2 раза реже плечевая кость.

Болезнь Ollier (энхондроматоз 1 типа по Spranger) представляет собой множественный энхондроматоз, который является доброкачественными новообразованиями, развивающимися в костной ткани. Распространенность болезни Ollier составляет 1 случай на 100 000 населения. Данная болезнь в 2 раза чаще наблюдается у мужчин в сравнении с женщинами. В развитии данной болезни играют роль мутации в генах *IDH1* (2q34) в 98% случаев, и *IDH2* (15q26.1) в 2% случаев. Упомянутые гены в норме кодируют ферменты изоцитрат-дегидрогеназы-1 и изоцитрат-дегидрогеназы-2, соответственно, которые превращают изоцитрат в кетоглутарат-2. Из-за того, что болезнь Ollier развивается в результате постзиготических генетических мутаций в определенном периоде развития эмбриона, она не передается наследственно. Поражаются в основном кости конечностей, чаще всего кости рук и ног (в основном фаланги и пястные кости) типичным несимметричным (очень редко симметричным) образом. Редко могут поражаться и другие кости скелета (плечевая кость, малоберцовая кость, ребра, грудная кость). Характерно, что не поражаются позвоночник и кости черепа. Они называются энхондромами, потому что развиваются из костномозгового канала. Хондромы при данной болезни редко развиваются на поверхности костей, и в таком случае они называются периостальными хондромами (или юкстакортикальными хондромами). Энхондромы являются второй после остеохондромы доброкачественной опухолью хрящевой ткани. Болезнь Ollier и другие типы энхондроматоза (Spranger классифицирует 6 типов энхондроматоза) характеризуется множественными энхондромами (>3 энхондром). Часто энхондромы не вызывают симптоматику, и они не часто могут причинять костную деформацию, короткие конечности или переломы. К возрасту 40 лет у 25% больных болезнью Ollier развиваются хондросаркома и гораздо реже остеосаркома. Кроме того, болезнь Ollier иногда сопровождается опухолью яичника и печени. Могут развиваться и астроцитомы и лейкоми при болезни Ollier.



Рентгенография остеосаркомы дистальной части правой плечевой кости у 61-летнего мужчины с болезнью Paget. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Drago G et al. *J Bone Rep Res* 2016; 2: 2-6.



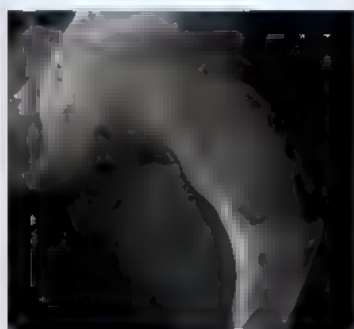
Рентгенография рук и грудной клетки у 13-летней девочки с болезнью Ollier. У больной множественные литические поражения в костях кисти и фаланге (за исключением костей правого указательного пальца) и в костях предплечья (за исключением локтевой локтевой кости). Литические поражения с точечной кальцификацией видны также в переднем конце ребер и проксимальном метафизе обеих плечевых костей. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Sadiqi J et al. *BMC Med Imaging*, 2017; 17: 58-61.

Синдром Мافисси (энхондроматоз 2 типа по Spranger) характеризуется множественными энхондромами, гемангиомами (во многих случаях и лимфангиомами) кожи. Данное расстройство очень похоже на болезнь Ollier, но отличается от нее наличием гемангиом и лимфангиом кожи. Причину развития данного синдрома составляют мутации в тех же генах (в генах *IDH1* и *IDH2*), как при болезни Ollier. Распределение энхондроматоза такое же, как при болезни Ollier. Лица с синдромом Мависси также имеют риск развития хондросаркомы, опухолей яичника и печени. Как и при болезни Ollier у лиц с синдромом Мависси умственные способности не нарушаются.

Синдром McCune-Albright характеризуется триадой проявлений: фиброзной дисплазией костей, «пятнами от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*) и преждевременным половым созреванием. Данный синдром развивается в результате соматических мутаций в гене *GNAS* (20q13.32), который кодирует альфа-субъединицу белкового комплекса гуанин-нуклеотид-связывающий белок (G белок), который участвует в трансдукции сигналов (см. глава 33). Синдром McCune-Albright представляет собой редкое расстройство (распространенность 0.1-1/100 000). Фиброзная дисплазия может вовлекать в процесс единственный и множественные участки скелета, что характеризуется хромой и/или болью, порой патологическим переломом. По данным, фиброзная дисплазия составляет причину 7% доброкачественных опухолей костей, у около 1% больных данным синдромом могут развиваться злокачественные опухоли костей. У мужчин синдромом McCune-Albright также высок риск развития опухолей полового жлеза яичка, особенно Leydig-клеточной опухоли.



Рентгенография правой руки у больного синдромом Мависси. Видны очаги энхондромы в костях фаланг и пясти последних двух пальцев. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Bisaccia M. et al. *Canad Open Orthopaed J Traumatol J*, 2016, 3 (1): 1-8



Рентгенологическая картина фиброзной дисплазии у 10-летнего больного синдромом McCune Albright (вид «матового стекла» и деформация шейки бедренной кости в виде «крючка от пастушьего посоха»). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Dumitrescu C E, Collins M T. *Orph J Rare Dis*, 2008, 3: 12-23

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием сарком костей

- синдром Li-Fraumeni
- наследственная ретинобластома
- наследственный множественный экзостоз
- нейрофиброматоз 1 типа
- трихориофалангеальный синдром
- анемия Diamond-Blackfan
- синдром Rothmund-Thomson
- синдром RAPADILINO
- синдром Bloom
- синдром Werner

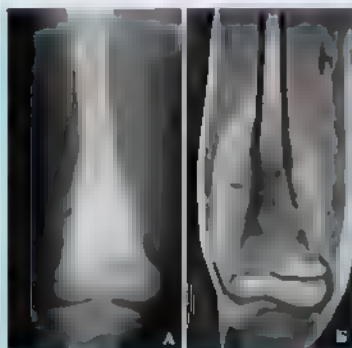
Синдром Li-Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *TP53* (17p13.1). Указанный ген является геном-супрессором опухолевого роста и кодирует белок p53, который известен как «защитник

генома» (см. главы 17, 21, 37). Даянный синдром характеризуется развитием опухолей во многих органах, поэтому также называется синдромом *SBLA* (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). Один из каждых 5000-20000 новорожденных рождается с синдромом Li-Fraumeni. У лиц с данным синдромом риск развития сарком костей в 100 раз выше по отношению к общему населению. Саркома костей – это самое распространенное злокачественное новообразование у лиц с синдромом Li-Fraumeni в возрасте 11-20 лет и наблюдается примерно в 12% случаев данного синдрома. Следует отметить, что при синдроме Li-Fraumeni чаще всего наблюдается остеосаркома, но изредка наблюдается и хондросаркома. Саркома Ewing не ассоциируется с синдромом Li-Fraumeni. Следует отметить, что остеосаркома, ассоциирующаяся с синдромом Li-Fraumeni, демонстрирует одно и то же распределение по локализациям, как спорадическая остеосаркома. Возраст больных остеосаркомой значительно моложе, чем при спорадической остеосаркоме.

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *RB1* (13q14.2). Следует отметить, что только 10-20% больных наследственной ретинобластомой имеет семейный анамнез, в остальных случаях наследственные мутации в упомянутом гене происходят *de novo* (см.: глава 44). Кодированный геном *RB1* протеин представляет собой отрицательный регулятор клеточного цикла. Активная – гипофосфорилированная форма протеина прикрепляется к транскрипционному фактору E2F1. Таким образом, мутация в данном гене приводит к потере функции соответствующего протеина, что ведет к развитию определенных злокачественных опухолей. У лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе очень высокий риск (примерно в 20-30 раз выше) развития других злокачественных опухолей мезенхимального (в основном саркомы костей и саркомы мягких тканей) и эпителиального происхождения в течение жизни. Следует отметить, что у больных наследственными мутациями в гене *RB1* выше риск развития сарком костей (в 200-500 раз) и мягких тканей спустя примерно 30 лет после лечения ретинобластомы. Риск особенно высок у тех, кто получил лучевое лечение по поводу ретинобластомы. Остеосаркома является самым часто развивающимся вторым злокачественным новообразованием у больных наследственной ретинобластомой. Упомянутая опухоль составляет 25-30% всех вторых первичных опухолей. Остеосаркома, как правило, развивается в возрасте 10-20 лет, и распределение данной опухоли демонстрирует подобный образ распределения, как спорадическая остеосаркома. Несмотря на то, что остеосаркома чаще развивается в костях черепа (в поле радиотерапии), она развивается и в других костях. Лечение алкилирующими препаратами еще



Б
Остеосаркома верхней челюсти у 24-летнего больного синдромом Li-Fraumeni (А)
Остеосаркома нижней челюсти у 23-летнего младшего брата спустя 4 года после указанного диагноза у старшего брата (Б) Доступно по лицензии CC BY-SA 4.0. <https://doi.org/10.1159/1162>



Остеосаркома в дистальном эпифизе у 7-летнего мальчика, обнаруженная при рентгенографии (А) и МРТ (Б). У больного в анамнезе энуклеация правого глаза в возрасте 2 лет по поводу односторонней ретинобластомы (ретинобластома в семейном анамнезе не отмечается). Больному была проведена химиотерапия и радиотерапия по поводу ретинобластомы. Доступно по лицензии CC BY 4.0. <https://doi.org/10.1159/1160>

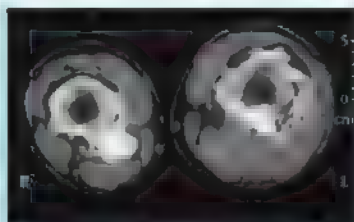
У больных, не получивших лучевое лечение по поводу наследственной ретинобластомы, риск развития остеосаркомы намного ниже. У таких больных остеосаркома обнаруживается в среднем 25 лет после диагноза ретинобластомы.

больше повышает риск развития остеосаркомы, но не настолько, как для саркомы мягких тканей. Следует отметить, что у больных наследственной ретинобластомой нередко развиваются хондросаркома и саркома Ewing, но нет точных данных о риске для данных опухолей.

Наследственный множественный экзостоз (множественный остеохондроматоз, диафизарная ахлазия) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными остеохондромами по всему скелету. Данное расстройство является генетически гетерогенным заболеванием, и предполагается, что в его развитии играют роль мутации как минимум в трех генах, называемых *EXT* генами: *EXT1* (8q24.11), *EXT2* (11p11.2) и *EXT3* (19p). Хондромы проявляются в первом десятилетии жизни, их число варьируется от двух до сотен. Хондромы в основном развиваются на быстро растущих концах длинных костей, но могут обнаруживаться и на медиальных краях лопаток, на ребрах и подвздошных костях. Очаги хондромы склонны увеличиваться в размере, до тех пор, пока эпифизарные пластинки открыты, в то время как увеличение размера остеохондромы прекращается, когда зоны роста замещаются твердой костной тканью. Обычно очаги остеохондромы безболезненны и создают в основном косметические дефекты. Наряду с развитием остеохондром, у больных данной патологией отмечается нарушение роста скелета различного характера, включая задержку роста. В среднем в 5% (2-8%) случаев остеохондрома перерождается в остеосаркому.

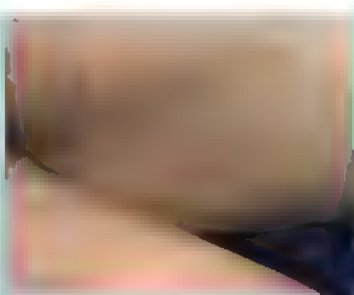
Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь von Recklinghausen) развивается в результате наследственных мутаций (или делеций) в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте (см. главы 18, 36, 37). Тип наследования данного наследственного расстройства аутосомно-доминантный. Один из каждых 2700-3000 новорожденных рождается с данным генетическим расстройством. У многих больных до проявления узлов нейрофиброматоза могут наблюдаться кожные признаки в виде «пятна от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*), пятнышки в подмышечных и подвздошных областях. У больных болезнью Recklinghausen, наряду с другими злокачественными опухолями, также выше (в 8 раз) риск для развития сарком костей (остеосаркомы, веретеноклеточной саркомы, саркомы Ewing). Саркома костей при нейрофиброматозе 1 типа обнаруживается, в среднем, в возрасте 22 лет (9-54 года).

Трихориофалангеальный синдром (ТРФС) представляет собой генетическое расстройство, которое характеризуется типичным дефектом краниофациальных костей и скелета. Описаны три подтипа данного синдрома. ТРФС наследуется аутосомно-доминантно, в то время как ТРФС 2



КТ дистальной части бедренных костей у 13-летнего мальчика с наследственным множественным экзостозом. В отличие от правой бедренной кости, на КТ видны признаки хондросаркомы в дистальной части левой бедренной кости, что было подтверждено патогистологически. У больного в семейном анамнезе наследственный множественный экзостоз. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Schmale G. A. et al. *Sarcoma*, 2010, Article ID 417105

Kivoja A. et al. (2000) сообщает о семье с наследственным множественным экзостозом. У 46 (40%) из 114 членов семьи был обнаружен множественный экзостоз, у 4 (3%) из которых развилась хондросаркома.



Подмышечные везикулы у 33-летнего мужчины с нейрофиброматозом 1 типа. У больного множественная нейрофиброма, «пятна от кофе с молоком» и глиобластома мозжечка. Больной не имеет данного расстройства в семейном анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Derakhshan N. et al. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*, 2019, 55: 85-90

типа чаще развивается спорадически. ТРФС 1 типа развивается в результате наследственных мутаций в гене *TRPS1* (8q23.3), ТРФС 2 типа – в гене *EXT1* (8q24.11). В литературе нет в данных о цитогенетических нарушениях при ТРФС 3 типа. По мнению некоторых специалистов, ТРФС 3 типа есть именно ТРФС 1 типа, только в более острой форме. ТРФС 2 типа еще известен как *синдром Langer-Giedion*, ТРФС 3 типа – как *синдром Siguo-Kaji*. Как указано выше, гены *EXT1* и *TRPS1* находятся в одной и той же хромосоме (в длинном плече 8-й хромосомы) по соседству, и при ТРФС оба гена обычно отсутствуют или подвергаются мутации вместе с другими близлежащими генами. Потеря функции гена *EXT1* влечет за собой развитие множественного экзостоза, *TRPS1* – другие патологии костей и лица.

Все три типа упомянутых расстройства поражают волосы (*tricho*), нос (*rhino*) и пальцы (*phalanges*). Другими словами, у лиц с данным синдромом наблюдаются редкие и медленно растущие волосы, длинный нос картошкой (грушеобразный нос) и деформации пальцев. Наряду с этим, у некоторых больных наблюдаются большие торчащие уши и широкие брови. Кроме того, при всех подтипах данного синдрома наблюдаются мультисистемные расстройства, включая эндокринные нарушения, патологии почек и сердца и дисплазию костей. Экзостозы, наблюдаемые при ТРФС, имеют потенциал перерождаться в хондросаркому. Иногда при данном синдроме развивается *de novo* остеосаркома.

Анемия Diamond-Blackfan представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный) функций костного мозга. Данное заболевание в основном развивается в результате мутаций в генах *RPL5* (1p22.1), *RPL11* (1p36.11), *RPL35A* (3q29), *RPS7* (2p25.3), *RPS10* (6p21.31), *RPS17* (15q25.2), *RPS19* (19q13.2), *RPS24* (10q22.3) и *RPS26* (12q13.2). Упомянутые гены находятся в разных хромосомах и кодируют некоторые из приблизительно 80 рибосомальных протеинов. Как известно, рибосомы состоят из 2 частей – из большой и маленькой субъединиц. *RPL* (*ribosomal proteins of long subunit*) гены кодируют протеины большой субъединицы рибосомы, *RPS* (*ribosomal proteins of short subunit*) – маленькой.

Специфические функции каждого протеина рибосомы до конца не известны. Но мутации в вышеупомянутых генах влияют на устойчивость структуры и функции соответствующих протеинов, что ведет к нарушению формирования эритроцитов. Примерно в 25% случаев анемии Diamond-Blackfan обнаруживаются мутации в гене *RPS19*, в 25-35% случаев – в остальных вышеупомянутых генах. В остальных 40-50% случаев данного расстройства причина остается неизвестной. Не исключается, что к этим случаям причастны мутации в других генах.



14-летний мальчик с трихоринифалангеальным синдромом и с характерными для данного расстройства чертами лица (нос картошкой, тонкая верхняя губа, разрыхление латеральной части бровей, выделяющиеся уши). Больной обратился к врачам с жалобами на низкий рост. Волосы у больного редкие. У больного симметричная деформация в проксимальных межфаланговых суставах в обеих руках и короткие пальцы на ногах. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Nicolae C. R. et al. *Case Rep Pediatr*, 2018, Article ID 5189062



Осифицированная рентгенография (с сечением 4 мм) проксимальной части большеберцовой кости демонстрирует остеосаркому у 13-летней девочки с анемией Diamond-Blackfan. У больного характерные для данного расстройства дисморфические признаки: низкий рост, короткая шея, микроцефалия, микрогнатия, очень светлые волосы, курносый нос, сплюснутые ладонные возвышения. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Lee R. S. et al. *Sarcoma*, 2004, 8 (1): 47-49

Приблизительно в половине случаев анемии Diamond-Blackfan наблюдаются физические нарушения – микроцефалия, микрогнатия (маленькая нижняя челюсть), окулярный гипертелоризм (увеличенное расстояние между глазами), широкий и плоский нос, птоз и др.

Лица с анемией Diamond-Blackfan имеют очень высокий риск (примерно в 300 раз выше) развития миелодиспластического синдрома, при котором незрелые кровяные клетки при развитии поражаются. Наряду с этим, у лиц с данным заболеванием выше риск развития острой миелоидной лейкемии (примерно в 30 раз) и остеосаркомы (примерно в 30 раз).

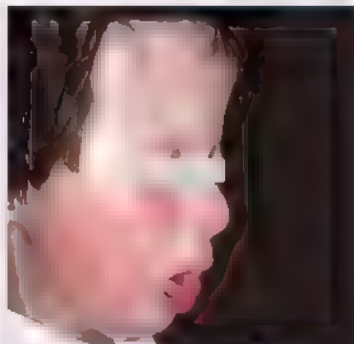
Синдром Rothmund-Thomson – это редкое (в литературе до сих пор описаны около 300 случаев) наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-рецессивный), характеризующееся широким диапазоном патологий (см. глава 2). Генетические дефекты и биохимические расстройства при синдроме Rothmund-Thomson до конца не изучены, но у 2/3 соответствующих лиц выявляются мутации (около 40 мутаций) в гене *RECQL4* (8q24.3). У женщин данное расстройство наблюдается слегка чаще по сравнению с мужчинами (1.5:1). В некоторых случаях при синдроме Rothmund-Thomson наблюдается хромосомные патологии, особенно в 7-й и 8-й хромосомах. Исходя из высокой распространенности злокачественных новообразований при синдроме Rothmund-Thomson, предполагается также наличие хромосомной нестабильности.

Наряду с широким диапазоном патологий, для синдрома Rothmund-Thomson также характерно развитие остеосаркомы. Остеосаркома наблюдается у 30% больных синдромом Rothmund-Thomson, особенно у детей и подростков. При данном синдроме наблюдаются и другие злокачественные опухоли, но больше 60% всех случаев злокачественных новообразований приходится на долю остеосаркомы. Продолжительность жизни больных упомянутым синдромом без особенностей, если не произойдет смерть от злокачественных процессов. Следует отметить, что различают синдром Rothmund-Thomson 1 типа и 2 типа. *Тип 1 (RTS1)* характеризуется пойкилодермой, эктодермальной дисплазией и ювенильной катарактой. *Тип 2 (RTS2)* отличается пойкилодермой, врожденными костными дефектами (вышеуказанными), повышенным риском остеосаркомы в детстве и ИКР кожи в более позднем возрасте. Следует отметить, что мутации в гене *RECQL4* характерны для RTS2. Важно отметить, что одной из отличительных особенностей синдрома Rothmund-Thomson является развитие пойкилодермы и катаракты в более раннем возрасте.

Синдром RAPADILINO – это редкий синдром (тип наследования аутосомно-рецессивный), признаки которого проявляются во многих частях тела. Синдром RAPADILINO развивается в результате наследственных мутаций в гене



MRT картина поражения проксимального эпифиза правой большеберцовой и дистального эпифиза левой бедренной кости с синхронной множественной первичной остеосаркомой у 8-летней девочки с синдромом Rothmund-Thomson. У больной в возрасте 3 месяцев началась фациальная эритема, которая быстро распространялась на верхние и нижние конечности и превратилась в красно-важно-коричневую сыпь с множественными гипо- и гиперпигментированными очагами поражения и веррукозными узелками разных размеров. Больная в 7 лет отстала в росте. С разрешения El-Khouly J M et al *Br J Radiol*, 1997, 70: 215-218



5-летняя девочка с синдромом Rothmund-Thomson с характерной пойкилодермой на лице, со свойственным фациальным дисморфизмом и отсутствием бровей и ресничек. Три дня после рождения аутоампутирован правый, спустя 2 месяца – левый большой палец. С разрешения Popadić S. et al *Acta Dermatovenereol APJ*, 2006, 5 (2): 90-93

RECQL4 (8q24.3). Одия из каждых 75 000 людей страдают данной патологией. Несмотря на то, что указанный синдром наблюдается и в других регионах мира, он в основном обнаруживается в Финляндии. Упомянутый ген кодирует один из членов семьи протеинов, так называемых RecQ-хеликаз, которые, связываясь с ДНК, временно раскручивают молекулы ДНК для процесса копирования и восстановления последних. Мутации *RECQL4* сопровождаются снижением репликации и репарации ДНК, что приводит со временем к серьезному повреждению генома.

При синдроме RAPADILINO в основном нарушается развитие костей. Многие лица с данным синдромом страдают от недоразвития костей предплечья и большого пальца, которое известно как *мальформация радиальных лучей* (*radial ray malformation*). Коленная чашечка тоже отсутствует или находится недоразвитой. Проявления синдрома включает еще расщепленное небо, длинный и тонкий нос, смещение суставов. Из-за того, что кормить младенцев с расщепленным небом трудно и некоторые младенцы испытывают диарею, у них происходит мальнутриция, что приводит к задержке роста. Таким образом, RAPADILINO отражает акронимы характерных проявлений патологии: *RA* – *radial ray malformation* (мальформация радиальных лучей), *PA* – *patella and palate abnormalities* (патология коленной чашечки и неба), *DI* – *dislocated joints and diarrhea* (смещение суставов и диарея), *LI* – *limb abnormalities and little size* (патология конечностей и маленький рост), *NO* – *slender nose and normal intelligence* (тонкий нос и нормальная умственная способность).

У некоторых людей с данным синдромом наблюдаются светло-коричневые пятна в виде «пятен от кофе с молоком» (*café-au-lait spots*). Следует отметить, что пиликодерма очень характерна для синдрома Reifmund-Thomson, но не наблюдается при синдроме RAPADILINO. Лица с синдромом RAPADILINO имеют более высокий риск развития остеосаркомы и лимфомы non-Hodgkin. У таких людей остеосаркома типично наблюдается в детстве и подростковом возрасте, а лимфома – в молодом возрасте.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сылью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте и предрасположенностью к развитию разных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ*. Больше 60 разных мутаций обнаружено в гене *BLM* (другое название – *RecQ1.3*) при синдроме Bloom. Самой частой мутацией, которая обнаруживается в основном у

Ген *BLM* кодирует один из ферментов семейства *RecQ*-хеликаз, которые раскручивают спирали ДНК перед делением клеток. Этот процесс раскручивания важен для ряда процессов в ядре клетки, включая репарацию дефектов в ДНК и репликацию ДНК для деления клеток. Хеликазы помогают сохранению структуры и целостности ДНК, что послужило основанием называть данные ферменты «надзорщиками за геномом». При делении клеток ДНК копируются и создаются две идентичные структуры – сестринские хроматиды, которые привязаны друг к другу на ранних стадиях процесса деления. Сестринские хроматиды иногда случайно обмениваются частями ДНК, и этот процесс называется «обменом между хроматидами». Специалисты предполагают, что этот обмен является реакцией хроматидов на повреждение ДНК при процессе копирования. BLM-протеины предупреждают чрезмерный обмен между хроматидами, тем самым помогают сохранить целостность структуры ДНК. Предполагается, что при синдроме Bloom происходит хроническое чрезмерное производство (или накопление) супероксидных радикальных анионов, которые не могут удалиться эффективно, что может являться основной причиной чрезмерного обмена между хроматидами. Таким образом, при мутации в гене *BLM* теряется функция BLM-протеина, в результате чего частота обмена между хроматидами повышается примерно в 10 раз по отношению к среднему числу обменов. Большое число обменов между сестринскими хроматидами ведет к разрыву генетического материала, что нарушает нормальную активность клеток и ведет к развитию патологических процессов. Без нормальной активности BLM-протеина клетки не способны восстановить повреждения, вызываемые ультрафиолетовыми лучами, что способствует повышению чувствительности к солнечному излучению. Кроме того, неконтролируемые деления клеток приводят к развитию разных злокачественных опухолей, что характерно для синдрома Bloom.

Синдром Bloom относится к группе синдромов хромосомного обрыва, к которой относятся и синдром Lüscher-Vaig, анемия Фаллоп, пигментная кератодерма и синдром неймегекского повреждения.

евреев-ашкенази (примерно у одного из 100 людей), является делеция (удаление) 6 нуклеотидов в позиции 2281 и их замена 7 другими нуклеотидами (*BLM^{ash}*). Примерно один из каждых 48 000 ашкеназских евреев болен синдромом Bloom и приблизительно 25% всех зарегистрированных случаев данного синдрома по всему миру наблюдается у упомянутого населения. Лица с синдромом Bloom, как упомянуто выше, по росту и по весу меньше по отношению к 97% людей. Рост редко достигает 160 см. У более половины детей с данным синдромом до 8 лет явно замечается недоразвитие. Они имеют высокий голос, длинное и узкое лицо, маленькую челюсть, выдающиеся уши и нос. Мужчины с данным синдромом обычно не способны продуцировать сперму, а женщины имеют низкую плодородность и испытывают раннюю менопаузу. Страдающие от синдрома Bloom люди очень чувствительны к солнечному излучению и типично развивают «бабочкообразное пятно», состоящее из покрасневшей кожи носа и щек. Кожные высыпания могут наблюдаться на других участках кожи, подвергавшихся солнечному излучению на тыльной стороне руки и предплечья. Часто наблюдается пучок расширенных мелких кровеносных сосудов на сыпи (телеангиэктазия).

Риск развития злокачественных новообразований в 150-300 раз выше у лиц с синдромом Bloom по отношению к общему населению. У 25% лиц с данным синдромом развивается злокачественные заболевания (у 45% зарегистрированных больных). Разные типы лейкемии и лимфомы развиваются, в среднем, в возрасте 22 лет. Солидные злокачественные опухоли развиваются в среднем в возрасте 35 лет у лиц, живущих больше 22 лет. Могут развиваться разные солидные злокачественные опухоли, включая остеосаркому. Но чаще всего обнаруживается оральная и эзофагеальная плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома толстого кишечника. Следует отметить, что эпителиальные опухоли наблюдаются в более чем 2 раза чаще по отношению к лимфоидным неоплазиям. Лейкемии и лимфомы вместе являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у больных синдромом Bloom (см. главы 5, 17, 42, 43). К счастью, злокачественные опухоли при синдроме Bloom очень чувствительны к радиотерапии и химиотерапии.

Синдром *Werner (progeria)* развивается в результате наследственных мутаций в гене *RECQL2* (8p12), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется преждевременным старением (см.: главы 34, 37). Упомянутый ген еще называется и геном *WRN*. Заболеваемость данным синдромом различна в разных регионах и у разных этнических групп. В США распространенность данного синдрома составляет 1:200 000, в Японии – 1:20 000-40 000. Лица с синдромом *Werner* имеют высокий риск развития разных опухолей, в том числе остеосаркомы. Большинство случаев остеосаркомы при упомянутом синдроме об-

Следует отметить, что фоточувствительность при синдроме Bloom характеризуется повышением чувствительности к ультрафиолетовому излучению длиной 313 нм, которая соответствует части диапазона В (UVB) ближе к А фракции (UVA). Клеточная чувствительность к солнечному излучению проявляется в виде фототоксичности, что отличается от фотоканцерогенности, которая характерна для пигментной ксеродермы (см. глава 2).

Наряду с предрасположенностью к развитию определенных злокачественных новообразований, включая остеосаркому, у лиц с синдромом Bloom восприимчивость к ушным и респираторным инфекциям является основной клинической проблемой. Последние осложнения объясняются характерным умеренным расстройством иммунной системы. При синдроме Bloom происходит ослабление пролиферации лимфоцитов, недостаток в синтезе иммуноглобулина, ослабление ответа митогенной стимуляции, в результате чего нарушаются клеточная и гуморальная иммунные реакции. Следует отметить, что сопротивление к инфекциям, фоточувствительность и эритема улучшаются с возрастом. Лица с данным синдромом редко живут до 50 лет.

В целом, нестабильность в геноме пролиферирующих клеток при синдроме Bloom ведет к повышению риска злокачественных опухолей, ослаблению фертильности и бесплодию, В-клеточному и Т-клеточному иммунодефициту, кожными манифестациями фоточувствительности, пикнотоксичности и телеангиэктагической эритемы.

наруживается в костях ноги и лодыжек. Примерно у 10% больных синдромом Werner развиваются злокачественные опухоли, 50% которых приходится на долю сарком (мягких тканей и костей). Остеосаркома при данном синдроме обнаруживается в старшем возрасте – в возрасте 35–57 лет. Примерно в половине случаев остеосаркома сочетается с саркомой мягких тканей и раком щитовидной железы.

Следует отметить, что последние 4 синдрома, при которых риск развития остеосаркомы выше, являются *синдромами хеликаз*. Существуют разные хеликазы, функции многих пока еще не выяснены. Известны 5 членов семьи генов хеликаз RecQ, 3 из которых (*RecQL2*, *RecQL3* и *RecQL4*) ассоциируются с синдромами, характеризующимися повышением риска остеосаркомы. В отличие от синдрома Li-Fraumeni и ретинобластомы, все эти синдромы наследуются аутосомно-рецессивно. Все эти 4 синдрома делятся общими клиническими манифестациями: хромосомной неустойчивостью, задержкой роста, дерматологическими признаками и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Из указанных 4 синдромов остеосаркома чаще всего наблюдается при синдроме Rothmund-Thomson.

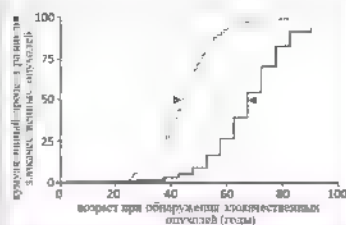
Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития сарком костей

- злокачественные опухоли в персональном анамнезе
- высокий рост
- работа в определенных отраслях

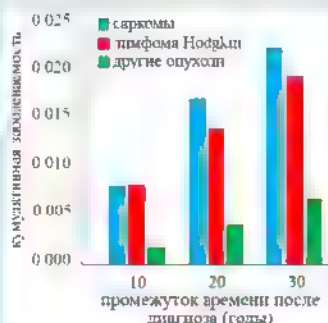
Риск первичных сарком костей в 30–50 раз выше у лиц, имеющих в анамнезе саркому костей. Данный риск выше еще у лиц с лимфомой non-Hodgkin в анамнезе. Риск сарком костей особенно выше (приблизительно в 20–40 раз) у лиц, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования в детстве. Наряду с этим риск также высок у лиц, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования (ретинобластому, рак почки, саркому мягких тканей) в юности и получивших алкалирующие препараты и радиотерапию. Риск развития саркомы костей (особенно хондросаркомы) выше также у лиц, имеющих в анамнезе опухоль Wilms. Примерно у 7% больных опухолью Wilms спустя 40 лет после диагноза развиваются вторичные злокачественные опухоли (саркомы костей и мягких тканей, рак молочной железы, лимфомы и др.).

Дети, больные остеосаркомой, выше растут по отношению к общему детскому населению. Механизм данной ассоциации не ясен, но вероятно, быстрый рост – это маркер тех механизмов, которые влияют на развитие остеосаркомы.

Есть данные о том, что *определенные профессии* (кузнец, инструментальщик, станочник, каменщик, столяр, ра-



Кумулятивный процент развития злокачественных опухолей у больных синдромом Werner в Японии в 1965–2009 гг. (Δ) и у населения Осаки в 1998–2002 гг. (▲).
Доступно по лицензии CC BY 4.0. Laipert J.M. et al. *PLoS ONE*. 2013. 8: e59709 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).



Заболеваемость саркомой у лиц со злокачественными опухолями в анамнезе в детстве в зависимости от характера первой злокачественной опухоли и от промежутка времени после диагноза опухоли. Согласно данным Henderson T.A. et al. (2007).

ботник в производстве древесины и т.д.) ассоциируются с более высоким риском (в 2-4 раза) развития сарком костей

***Состояния, ассоциирующиеся с пониженным
риском сарком костей***

Не известны

Пути снижения риска сарком костей

Всего 1% случаев сарком костей связано с образом жизни и другими факторами риска. Другими словами, теоретически всего лишь 1% случаев саркомы костей предотвратим. Несмотря на то, что отказ от курения важен для поддержки здоровья, до сих пор не известны изменения в образе жизни, которые могли бы снизить риск развития сарком костей. Таким образом, на сегодняшний день не разработаны меры, которые способны снижать риск развития сарком костей. Несмотря на вышесказанное, *лучевая терапия с модулированной интенсивностью*, которая позволяет сфокусировать эффективную дозу излучения разделением его на множество небольших частей (пучков) под разными углами, минимизирует воздействие излучения на другие анатомические структуры и может снизить риск развития радиационно-индуцированных сарком костей.

ГЛАВА

39

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ

Злокачественная мезотелиома (далее: мезотелиома) представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся из мезотелия серозных оболочек — плевры и брюшины. Показатель заболеваемости мезотелиомой составляет примерно 5 случаев на 1 000 000 населения в год по всему миру. В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 30 870 случаев мезотелиомы, что составило 0,16% всех случаев злокачественных опухолей и тем самым заняло среди них 34-е место (за исключением рака кожи). По данным, реальные глобальные цифры относительно заболеваемости мезотелиомой не известны. Большинство случаев (70-80%) мезотелиомы развивается из плевры. Из брюшины данная опухоль развивается относительно редко (20-30%). Каждый 140-й мужчина и каждая 170-я женщина имеют риск развития мезотелиомы в течение своей жизни.

Примерно половина случаев мезотелиомы обнаруживается в возрасте старше 75 лет. Заболеваемость мезотелиомой выше у мужчин по сравнению с женщинами, что, скорее всего, связано с особенностью профессии у мужчин. В США всего 25% случаев мезотелиомы обнаруживается у женщин. В последние 4 десятилетия заболеваемость мезотелиомой у мужчин повышена примерно в 5 раз.

Заболеваемость мезотелиомой примерно в 2 раза ниже у темнокожих людей по сравнению со светлокожими. Наивысшая заболеваемость мезотелиомой наблюдается в определенных странах Европы (в Великобритании, Нидерландах, Бельгии и др.), умеренная — в большинстве стран Европы и США.

В 2020 г. по всему миру было зарегистрировано 26 278 случаев смерти от мезотелиомы. Примерно 0,26% случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на долю мезотелиомы (0,6% — в Европе).

Мезотелиома представляет собой агрессивную злокачественную опухоль и типично развивается из одной из трех серозных оболочек:

- плевральная мезотелиома — 70-80%,
- перикардиальная мезотелиома — 1-2%,
- перитонеальная мезотелиома 20-30%.

Злокачественная мезотелиома делится на 3 основных гистологических варианта:

- эпителиоидная (60-80%),
- саркоматоидная (10%),
- бифазная (10-15%).

Эпителиоидная мезотелиома характеризуется более благоприятным прогнозом, чем остальные два варианта.

В некоторых деревнях Каппадокии (Турция) — Тузкой, Каранн, Сарыкыдыр — целые эндемичные мезотелиомы. В упомянутом регионе заболеваемость мезотелиомой — до 1 случая на 100 человек (1000-100 000) в год, тогда как в западном мире этот показатель составляет 1 случай на 100 000 населения в год. В указанном регионе Турции причину смерти в 50% случаев составляет мезотелиома. Вторым эндемическим регионом мезотелиомы является село Да-уар в юго-восточной части Китая, где смертность от данной опухоли достигает 35-40 случаев на 100 000 населения в год, а по всему Китаю составляет 0,2-0,3 100 000 в год.

Факторы риска для развития мезотелиомы

- подвержение воздействию пыли асбеста
- подвержение воздействию пыли эрионита
- работа художника и маляра
- подвержение воздействию ионизирующего излучения
- подвержение воздействию торонтита
- заражение симианским вирусом 40 (SV40)

Подвержение воздействию пыли всех типов асбеста классифицируется МАИЗО как основная причина мезотелиомы. Считается, что у 5% людей, подвергавшихся воздействию асбеста длительное время, развивается мезотелиома. С другой стороны, более 80% больных мезотелиомой подвергаются в анамнезе воздействию пыли данного минерала. С момента подвержения воздействию асбеста и развития мезотелиомы проходит в среднем 30 (20-50) лет.

Асбест – это группа волокнистых минералов, которые находятся в почве и скалах и состоят в основном из кремния и кислорода. Обладая огнестойкостью, кислотоупорностью, теплоизолирующими и электроизолирующими свойствами, асбест широко используется во многих отраслях промышленности

Следует отметить, что люди подвергаются воздействию асбеста в основном в связи с особенностью профессии. К упомянутым профессиям относятся, работа шахтеров, обработка и производство асбестовых панелей, кораблестроение, индустрия керамики и тормозных частей автомобиля, производство бумаги. Люди, живущие в районах, где добывается или перерабатывается асбест, тоже подвергаются регулярному воздействию пыли асбеста. Возможен контакт с волокнами асбеста благодаря ежедневному повреждению асбестовых материалов, которые были использованы при строении дома

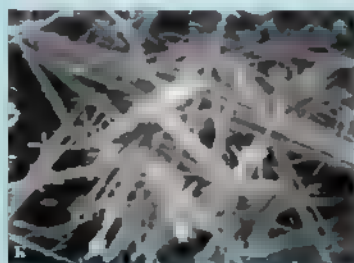
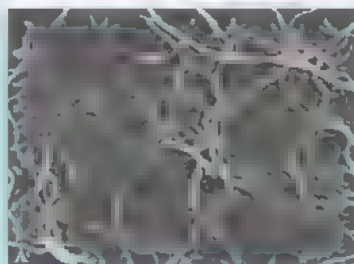
Роль асбеста в развитии мезотелиомы связана с тем, что волокна асбеста во вдыхаемом воздухе penetрируют в ткань легкого, персистируют в плевре долгое время, подвергаются фагоцитозу мезотелиальными клетками и тем самым инициируют онкогенный каскад (путем активации онкогенов *c-Myc* и *c-Jun*), что в дальнейшем способствует развитию мезотелиомы. Считается, что самые длинные (≥ 8 мкм) и тонкие (< 2.5 мкм) волокна являются более канцерогенными

Подвержение воздействию асбеста в связи с особенностями профессии повышает риск развития мезотелиомы в 14 раз в связи с районом проживания, где добывается или перерабатывается асбест – в 7-8 раз

Примерно 97% случаев мезотелиомы у мужчин и 83% у женщин ассоциируются с подвержением воздействию асбеста в развитых странах

Первый случай мезотелиомы был описан в 1947 г. В 1960 г. Wagner и соавторы сообщили об эпидемии мезотелиомы среди шахтеров асбестовых шахт и впервые продемонстрировали связь между асбестозом и развитием мезотелиомы.

Существует 6 типов асбеста: хризотил (chrysotile), амозит (amosite), кроцидолит (crocidolite), тремолит (tremolite), антрофиллит (anthophyllite) и актинолит (actinolite). Упомянутые названия не подразумевают минеральную характеристику асбеста, а характеризуют его волокнистые особенности. Типы амфибольного асбеста – амозит и кроцидолит являются самыми канцерогенными типами асбеста для развития плевральной мезотелиомы. Хризотил является менее сильным канцерогенным фактором относительно развития мезотелиомы. Следует отметить, что хризотил является самым распространенным (90%) типом асбеста, который производится по всему миру



Строение волокон хризотила (А) и амфибольного асбеста (Б). Доступно по лицензии СС BY 4.0: Matt F.E. The Ochsner J, 2012, 12: 70-79

Производство и применение асбеста было запрещено в 55 странах, население которых составляет 16% населения всего мира. Однако асбест продолжает использоваться в большей части мира

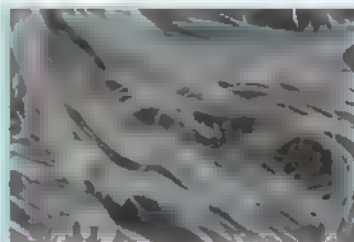
Подвержение воздействию пыли эрионита – минерала из группы цеолитов, по физическим особенностям похожего на асбест, классифицируется МАИЗО как одна из причин мезотелиомы. Основанием для данного мнения служат факты о том, что в одном регионе Турции (в некоторых селах Каппадокии) эрионит широко используется как строительный материал и в указанном регионе заболеваемость мезотелиомой очень высока. В данном регионе причину 50% (или больше) случаев смерти составляет мезотелиома. Следует отметить, что эрионит встречается везде по всему миру, включая значительную часть США, но заболеваемость мезотелиомой не так высока, как в упомянутом регионе Турции. Данный аргумент наводит на мысль, что в указанном регионе Турции может играть роль генетическая восприимчивость к эрионит-индуцированной мезотелиоме.

Работа художника и маляра классифицируется МАИЗО как одна из причин развития мезотелиомы. Представители данных профессий могли иметь контакт с асбестом или в составе краски (до 1990 года некоторые краски содержали асбест как наполнитель), или в связи с особенностью работы и рабочего места (текущий ремонт сооружений может причинять ущерб асбестовым материалам строения, благодаря чему маляры подвергаются воздействию пыли асбеста).

Подвержение воздействию ионизирующего излучения может повысить риск развития мезотелиомы. Риск мезотелиомы выше у лиц, получивших радиотерапию по поводу рака молочной железы, рака предстательной железы и лимфомы Hodgkin. С момента получения радиотерапии до развития мезотелиомы проходит в среднем 21 год.

Подвержение воздействию торотраста (диоксида тория), который в первой половине прошлого века был использован в качестве радиоcontrastного вещества в медицине, сопровождалось повышением риска развития мезотелиомы и холангиокарциномы. Канцерогенный эффект диоксида тория объясняется его радиоактивностью. Поэтому применение торотраста после 1950 года было запрещено и сегодня не так часто используется.

Заражение симианским вирусом 40 (SV40), который является ДНК-содержащим вирусом обезьяны, ассоциируется с высоким риском развития мезотелиомы. Основным путем трансмиссии данного вируса от обезьяны считается вакцинация зараженной полиомиелитной вакциной – вакциной Салка (была предназначена для профилактики полиомиелита), выпускаемой с 1955 по 1978 гг. Есть данные о том, что в 60% случаев мезотелиомы в ткани опухоли был обнаружен SV40. Эксперименты на животных однозначно подтвердили данную ассоциацию. SV40 продуцирует 2 онкогенных протеина – крупный T (Tag) и маленький t (tag) антигены. Было установлено, что крупный T антиген связывается с p53 и Rb протеинами, тем самым способствуя раз-



Э.И. МОМ

Электронно-микроскопическая картина волокон эрионита добываемого в округе Пиндер (Невада, США). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Pacella A et al *Minerals* 2018 8 36–51

Michele Carbone, знаменитый американский исследователь мезотелиомы, продолжал свои исследования в Каппадокии (Турция) в конце 1990-х гг. вместе с турецким исследователем данной проблемы *Issetin Bars*. Они поднимали вопрос перед властью Турции и добились перемещения деревней Тузкой и Каралин (в Каппадокии), где 50% населения скончались от мезотелиомы, в более безопасное место в первом десятилетии нынешнего века. Упомянутые исследователи в указанных селах описывали заброшенные дома («дома смерти»), все жители которых умерли от мезотелиомы.

Заражение полиомиелитной вакцины симианским вирусом 40 (SV40) произошло по неосторожности, так как, упомянутая вакцина была получена путем культивирования полиовирусов в клетках обезьян, зараженных SV40 естественным путем. По данным, 10–30% данной вакцины было заражено SV40. Данная вакцина была применена в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Африке с 1955 по 1963 гг., в бывшем СССР до 1978 г., в Италии до 1990 г.

витию мезотелиомы. Маленький t антиген ингибирует клеточную фосфатазу 2A (PP2A) – протеин, который вовлекается в дефосфорилирование многих протеинов, включая компонент сигнального пути MAP-киназы (MAPK). Таким образом, путем ингибирования PP2A t g-антиген может активировать сигнальный путь MAPK, что в свою очередь может способствовать развитию мезотелиомы. По данным, сочетание асбестоза и SV40-инфекции обладает более сильным канцерогенным действием для развития мезотелиомы

Заболевания и патологии, способствующие развитию мезотелиомы

Не известны

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием мезотелиомы

Иногда наблюдаются случаи, когда у нескольких членов одной семьи обнаруживаются мезотелиома. Но это часто объясняется воздействием воздействию асбеста, и генетическая предрасположенность в таких случаях играет незначительную роль. Несмотря на то, что самый большой депозит эрионита находится в США, в определенных селах (Тузкой, Караин, Сарыхыдыр) в области Каппадокии Турции заболеваемость мезотелиомой достигает несравнимо высоких цифр. Это объясняется генетической предрасположенностью к развитию данной опухоли, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу

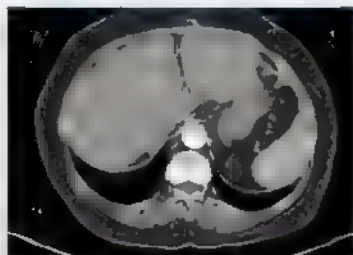
BAP1-синдром предрасположенности к опухолям
- синдром семейного множественного атипичного невуса

BAP1-синдром предрасположенности к опухолям (BAP1-TPDS BAP1 tumor predisposition syndrome), развивается в результате наследственных мутаций в гене *BAP1* (3p21.1). Ген *BAP1* обеспечивает инструкцией при синтезе протеин, так называемый карбоксил-терминал гидроксилазы BAP1 (короче BAP1), который функционирует как деубиквитиназа. Ферменты, имеющие активность деубиквитиназы, «очищают» молекулу убиквитина от некоторых протеинов, так как наличие ее влияет на функцию данного протеина и его взаимодействие с другими протеинами. Кроме того, наличие убиквитина способствует деградации соответствующих протеинов. Таким образом, удаляя убиквитин, BAP1 регулирует функции протеинов, что помогает контролировать развитие и деление клеток. Следует сказать, что протеин BAP1 функционирует как супрессор опухолевого роста, по непонятным механизмам (см. глава 3)

Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется высоким риском развития некоторых доброкачественных (Spitz невус) и злока-

чественных опухолей. В отличие от фибробластов и эпителиальных клеток, зараженных SV40, зараженные данным вирусом мезотелиальные клетки не подвергаются лизису под воздействием реплицирующего SV40, что в большинстве случаев приводит к развитию злокачественной мезотелиомы. SV40 повреждает мезотелиальные клетки серьезному генетическому повреждению

Мутация в гене *BAP1* ассоциируется с эпителиальной или бифазной мезотелиомой, мутация в гене *TP53* саркоматоидным вариантом



КТ картина злокачественной мезотелиомы с метастазами в печень (стрелка) у 72-летней больной с наследственной мутацией в гене *BAP1*. У больной также обнаружена ретикулярная меланома, охватывающая почти всю сетчатку (см. глава 40). Больная в семейном анамнезе имеет злокачественную мезотелиому (отец и брат, которые работали в отрасли, связанной с асбестом, умерли от данной опухоли). Двое детей больной скончались от острой лимфоцитарной лейкемии и от рака почки в возрасте 17 лет и 41 года, соответственно. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Klebe S. et al. *Biomarker Research*, 2015, 3:14

чественных новообразований (увезальной меланомы, злокачественной мезотелиомы, меланомы кожи, рака почки, базальноклеточного рака кожи, холангиокарциномы). Как упомянуто выше, лица с упомянутым синдромом имеют очень высокий риск развития злокачественной мезотелиомы и у них развивается больше, чем одна первичная опухоль. Злокачественные опухоли, сопровождающие данный синдром, характеризуются более агрессивным клиническим течением.

Синдром семейного множественного атипичного невуса (FAMMM – familial atypical multiple mole melanoma), который развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций в гене *CDKN2A* (9p21.3), характеризуется очень высоким риском развития меланомы кожи и рака поджелудочной железы (см.: главы 3, 15). Данный синдром также ассоциируется с высоким риском развития мезотелиомы (ассоциация с мезотелиомой несравнимо слабее, чем с меланомой кожи и раком поджелудочной железы).

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития мезотелиомы

Не известны

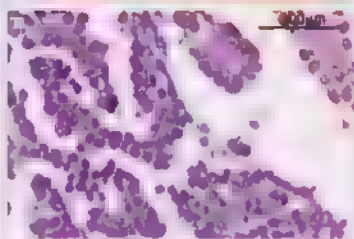
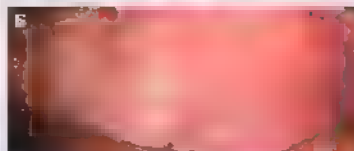
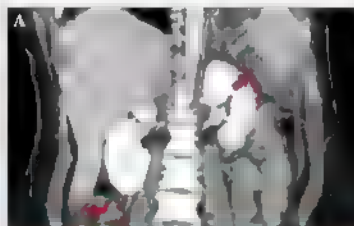
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития мезотелиомы

Не известны

Пути снижения риска развития мезотелиомы

Развитие 94% случаев мезотелиомы связано с образом жизни и другими факторами окружающей среды

- учитывая тот факт, что 80-90% случаев мезотелиомы ассоциируется с подвержением воздействию асбеста, рекомендуется мониторинг уровня загрязнения воздуха асбестовыми волокнами в рабочих местах, связанных с промышленностью асбеста и его применением. *Профессиональная Безопасность и Управление Здоровоохранением (Occupational Safety and Health Administration – OSHA)* США требует от соответствующих работодателей регулярный мониторинг воздуха и держать уровень загрязнения асбестовыми волокнами ниже 0.1 волокно на см³ воздуха (f/cm³) при 8-часовом рабочем графике,
- проведение осведомительных работ среди рабочих о вреде асбеста здоровью. Предлагать рабочим использовать протективные маски в соответствующих местах работы.



45 летняя больная мезотелиомой с наследственной мутацией в гене *BAP1*. У больной в семейном анамнезе перитонеальной мезотелиомы (у 2 членов семьи, соответственно, в возрасте 29 и 45 лет). А – у больной перитонеальные утолщения (красные стрелки) за счет перитонеальной мезотелиомы, Б – диссеминации на нижней поверхности диафрагмы при лапароскопии, В – патогистологическое исследование биоптата (окраска гематоксилином-эозином) обнаруживает мезотелиому, Г – иммуногистохимическое исследование на *BAP1*-протект выявило отсутствие ядерного окрашивания, которое указывает на биаллельную мутацию в гене *BAP1*. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Khataneh M, Berke hammer C. *J Translational Med*, 2018, 16: 194-200.

ГЛАВА

40

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГЛАЗА

Злокачественные опухоли глаза и его придаточного аппарата (далее: злокачественные опухоли глаза) составляют менее чем 1 случай на 100 000 населения в год. Данные опухоли у мужчин наблюдаются немного чаще по сравнению с женщинами.

Ретинобластома наблюдается в возрасте до 5 лет и составляет более чем 2 случая на 100 000 детей в год. Самый низкий показатель заболеваемости злокачественными опухолями глаза наблюдается в возрасте 5-20 лет (2-3 случая на 1 000 000 населения в год). Заболеваемость данными опухолями повышается неуклонно с возраста 20-24 лет до 45-49 лет, в дальнейшем интенсивнее. Наивысшая заболеваемость наблюдается в возрасте 55-69 лет (3 случая на 100 000 населения). Примерно 80% случаев злокачественных опухолей глаза обнаруживается в возрасте до 75 лет.

В последнее десятилетие заболеваемость злокачественными опухолями глаза повысилась на 25% (по обоим полам вместе) в Великобритании. Заболеваемость злокачественными опухолями глаза у светлогокожего населения выше по сравнению с темнокожими людьми в США.

Заболеваемость меланомой глаза выше по сравнению с заболеваемостью ретинобластомой. Таким образом, окулярная меланома занимает 1-е место среди злокачественных опухолей глазного яблока у взрослых и в целом. Ежегодно в США регистрируется около 2 000-2 500 случаев окулярной меланомы. Заболеваемость данной опухолью составляет 5-7,5 случаев на 1 000 000 населения в год, для людей старше 50 лет – 21 случай на 1 000 000 соответствующего населения в год. В целом, меланома глаза составляет примерно 5% всех случаев меланомы в организме.

В глазу могут наблюдаться следующие злокачественные опухоли:

- меланома,
- ретинобластома,
- лимфома,
- плоскоклеточная карцинома.

Меланома глаза исходит из меланоцитов сосудистой оболочки, ресничного тела и радужной оболочки глаза. 5% всех случаев меланомы обнаруживается в глазах (91% в коже, 1% – в слизистой оболочке, а 3% случаев первичный очаг не может определить-ся). 80-90% окулярной меланомы развивается из меланоцитов сосудистой оболочки, 7-10% – ресничного тела и 5-10% – радужной оболочки. Следует отметить, что увеальная меланома является самой распространенной опухолью глазного яблока у взрослых.

Окулярная меланома – очень агрессивная злокачественная опухоль. В 50% случаев развиваются отдаленные метастазы, в основном в печени. Меланома ресничного тела имеет самое агрессивное клиническое течение, меланома радужной оболочки – самое благоприятное.

Факторы риска для развития злокачественных опухолей глаза

- подвержение воздействию ультрафиолетового излучения
- заражение HPV
- заражение *Chlamidia psittaci*
- заражение HCV или HBV
- заражение *H. Pylori*

Считается, что подвержение воздействию ультрафиолетового излучения повышает риск развития меланомы и плоскоклеточного рака глазного яблока. Есть данные о том, что у сварщиков риск развития меланомы глазного яблока выше благодаря интенсивному подверганию воздействию ультрафиолетового излучения. Люди, подвергающиеся интенсивному воздействию ультрафиолетового излучения в связи с особенностью профессии (фермеры, рыбаки и т.д.) или проживающие в регионах с более интенсивным солнечным излучением, имеют выше риск развития меланомы и плоскоклеточной карциномы глазного яблока.

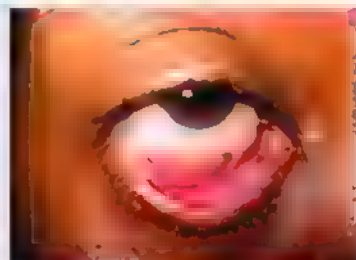
Заражение HPV высокого риска (HPV16, HPV18) может служить причиной ретинобластомы. E7 протеин HPV высокого риска инактивирует Rb протеин, который функционирует как протеин супрессии ретинобластомы. Как известно, E6 протеин HPV высокого риска инактивирует протеин p53, что может способствовать развитию некоторых злокачественных эпителиальных опухолей – рака анального канала, рака шейки матки, рака вульвы, рака пениса, рака ротоглотки. Предполагается, что HPV играет роль также в развитии плоскоклеточного рака глазного яблока в комбинации с другими факторами. Следует отметить, что в большинстве случаев HPV высокого риска удаляется из организма самостоятельно, не требуя никакого специфического лечения.

Заражение *Chlamidia psittaci* повышает риск развития MALT-лимфомы придатков глаза. Данная опухоль в большинстве случаев ассоциируется с заражением *Chlamidia psittaci*. В 80% случаев окулярной лимфомы ДНК *Chlamidia psittaci* обнаруживается в клетках данной опухоли (лимфомы придатков глаза). Заражение данной бактерией осуществляется зараженными птицами или кошками. Следует отметить, что окулярная адиексальная лимфома и MALT-лимфома желудка, ассоциированная с *H. Pylori*, имеют некоторые общие патоморфологические особенности: обе лимфомы имеют вялое клиническое течение, в большинстве случаев демонстрируют В-клеточный гистологический тип маргинальной зоны и имеют высокую степень инфильтрации реактивных Т-клеток.

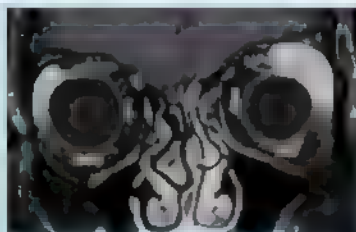
Несмотря на то, что HCV является гепатотропным вирусом, данный вирус также реплицирует в лимфоидных

Окулярная лимфома составляет 12-13% всех злокачественных опухолей глаза, 1-2% всех случаев лимфом non-Hodgkin, 5-15% экстраокулярных лимфом non-Hodgkin. Примерно половину случаев орбитальных опухолей составляют лимфомы non-Hodgkin. Большинство случаев орбитальных лимфом non-Hodgkin развивается из придатков глазного яблока – из орбиты, конъюнктивы, слезных желез и век. 50-80% окулярной лимфомы наблюдается в варианте MALT-лимфомы.

Плоскоклеточный рак поверхности глазного яблока в 50-100% случаев ассоциируется с HPV инфекцией (особенно с HPV16 и HPV18). Заражение конъюнктивы HPV-инфекцией происходит при натуральных родах у HPV-зараженных матерей или при контакте с загрязненными пальцами.



ИГР конъюнктивы правого глаза, ассоциированный с HPV16 у 47-летней больной. Больная некурящая и не инфицированная HIV. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Charles N C et al. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2013. Article ID 783104



Левосторонняя орбитальная MALT-лимфома у 61-летней женщины. 9 месяцев назад у больной в то же глаз было удалено тело *D repens* длиной 11 см (толщиной 0,47 мм), находившийся субконъюнктивально. Не исключается возможная ассоциация. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Borkowski P.K. et al. *Infect Agents Cancer*, 2014, 10: 1-5

клетках. Упомянутый вирус имеет способность поддерживать клональную экспансию В-лимфоцитов у больных, зараженных HCV, что вызвало предположение о лимфомогенном потенциале данного вируса. По данным, примерно 18% случаев *лимфомы придатков глаза ассоциируется с HCV*. Лимфома придатков глаза, ассоциирующаяся с HCV, чаще всего (80%) демонстрирует В-клеточную лимфому маргинальной зоны MALT-лимфома придатков глаза может ассоциироваться также с хронической *HBV-инфекцией*.

Наблюдения о том, что MALT-лимфома желудка и MALT-лимфома придатков глаза делают общие клинико-патологические особенности, побудили исследователей выяснить возможную ассоциацию между *лимфмой придатков глаза и H. pylori*. В результате большинства соответствующих исследований было подтверждена упомянутая ассоциация, так как в 30-80% случаев MALT-лимфомы придатков глаза может обнаруживаться ДНК *H. pylori* в клетках соответствующей лимфомы.

Заболевания и патологии, способствующие развитию злокачественных опухолей глаза

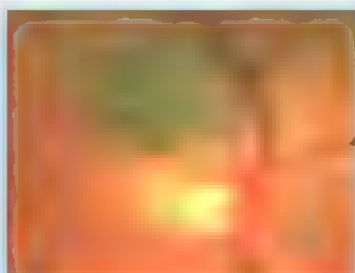
- *окулодермальный меланоцитоз*
- *окулярный невус*
- *невус Ота*

Лица с окулодермальным меланоцитозом и окулярным невусом имеют высокий риск развития меланомы глазного яблока. Окулярный невус обнаруживается у 0,2-3% людей западного мира. В год примерно каждый из 4300-9000 людей с данным невусом развивает окулярную меланому.

Невус Ота представляет собой вариант окулодермального меланоцитоза, при котором обнаруживается гиперпигментация глаз и окружающей ткани (на коже лба, носа и щеки). Данный меланоцитоз в Японии наблюдается чаще. Гиперпигментация при данном невусе проявляется в областях, иннервирующихся тройничным нервом (см. глава 3). Примерно в 50% случаев невус Ота существует врожденно, в остальных случаях характерно появляется в подростковом периоде. Невус Ота типично наблюдается односторонне – на одной стороне лица, но редко может обнаружиться двусторонне. В последнем случае это называется *невусом Нори*. Невус Ота в 5 раз чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами. У людей с невусом Ота чаще развивается глаукома.

У лиц с невусом Ота выше риск развития меланомы глазного яблока. Примерно каждый из 400 лиц с данным невусом развивают окулярную меланому в течение своей жизни.

Существуют два типа окулярной лимфомы: интраокулярная лимфома и лимфома придатков глаза. Интраокулярная лимфома наблюдается редко (составляет 1-5% всех злокачественных опухолей глаза) и включает в себя витреоретинальную лимфому, хорноидальную лимфому, лимфомы радужной оболочки и ресничного тела. Лимфома придатков глаза составляет 1% всех злокачественных опухолей глаза и чаще всего обнаруживается в орбите и относительно реже в конъюнктиве. >90% случаев окулярной лимфомы относятся к В-клеточным неоплазиям: фенотипом зрелых лимфоцитов, лимфома Нодда почти никогда не затрагивает глаз. Другие категории лимфомы (по классификации ВОЗ, 2017) наблюдаются в глазу очень редко. Экстранодальная лимфома маргинальной зоны MALT составляет 60-70% всех случаев лимфомы придатков глаза.



Юксталамиллярный хорoidalный невус при цветной фотографии глазного дна. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Toledo J.J. et al. *J Ophthalmol*, 2017, Article ID 1573154



Левосторонний невус Ота у 22-летнего мужчины. При оральном исследовании было обнаружено синеватое изменение цвета левой половины твердого неба в диаметре 20 мм с диффузным контуром. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Sharma G., Nagpal A. *Casp Rep Dent*, 2011, Article ID 670679

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием злокачественных опухолей глаза

- наследственная ретинобластома
- *BAP1*-синдром предрасположенности к опухолям
- синдром семейного множественного атипичного невуса
- пигментная ксеродерма

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций в гене *RBI* (13q14.2) (см. глава 44). Примерно одна треть случаев ретинобластомы является наследственной (тип наследования – аутосомно-доминантный). Данный ген кодирует белок Rb, который в норме контролирует рост и деление клеток в определенных органах. При данном расстройстве развивается ретинобластома, обычно мультифокально и/или двусторонне. Следует отметить, что у больных ретинобластомой, развивающейся в результате наследственных мутаций в гене *RBI*, нередко наблюдаются и другие опухоли (пинеалома, меланома, остеосаркома, рабдомиосаркома и др.). Наследственные мутации в данном гене образуют меланому по *INK4A/Cdk4* 6-*Rb*-пути и повышает риск развития данной злокачественной опухоли в 4-20 раз.

Примерно 40% случаев ретинобластомы наблюдается семейно, и более половины их связано с наследственными мутациями в гене *RBI*.

***BAP1*-синдром предрасположенности к опухолям** развивается в результате наследственных мутаций в гене *BAP1* (3p21.1), который характеризуется предрасположенностью к развитию разных опухолей (тип наследования – аутосомно-доминантный). Ген *BAP1* (*BRCA-associated protein 1*) кодирует белок, называемый убиквитин карбоксил-терминал гидролаза *BAP1*. Указанный белок действует как деубиквитиназа и убирает убиквитин от некоторых белков (см. глава 3).

Лица с наследственными мутациями в данном гене имеют высокий риск развития определенных доброкачественных (невуса *Spitz*) и злокачественных (меланомы сосудистой оболочки глаза, меланомы кожи, злокачественной мезотелиомы, рака почки и т.д.) опухолей. Данный синдром также называется синдромом *COMMON* (*cutaneous and ocular melanoma and atypical melanocytic proliferation with other internal neoplasms* – синдром меланомы кожи и глаза и атипичической меланоцитарной пролиферации с другими новообразованиями внутренних органов).

Меланома сосудистой оболочки глаза (уvealная меланома) является самой часто наблюдаемой опухолью, ассоциированной с *BAP1*-синдромом предрасположенности к опухолям. Почти все больные уvealной меланомой, ассоциированной с наследственными мутациями в гене *BAP1*, в



Левосторонняя лейкокория у ребенка с ретинобластомой левого глаза. Доступно по лицензии CC BY 2.0: Aerts1 et al. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 31-41.



72-летняя женщина с наследственной мутацией в гене *BAP1*. У больной ретикулярная меланома охватывающая почти всю сетчатку и злокачественная мезотелиома (см. глава 39). Большая в семейном анамнезе имеет злокачественную мезотелиому (отец и брат, которые работали в отрасли, связанной с асбестом, умерли от этой опухоли). Двое детей больной скончались от острой лимфобластной лейкемии и от рака почки в возрасте 17 лет и 41 года, соответственно. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Klebe3 et al. *Biomarker Research*, 2015, 3: 14.

По данным, носители наследственных мутаций в гене *BRCA2* имеют более высокий риск развития меланомы кожи и глазного яблока по отношению к общему населению.

Меланоцитные атипичные внутрикожные опухоли, ассоциированные с мутацией в гене *BAP1* гистологически находятся между невусом *Spitz* и меланомой. Данные новообразования появляются в первых двух десятилетиях жизни и увеличиваются в числе по мере повышения возраста. Упомянутые опухоли называют *BAPIomas* (*BAP1omas*).

семейном анамнезе имеют меланому кожи или меланому сосудистой оболочки глаза. Следует отметить, что всего 1% окулярной меланомы развивается благодаря наследственной предрасположенности. Увеальная меланома, ассоциированная с наследственными мутациями в гене *BAP1*, более агрессивная, чем соматические случаи, и имеет высокий потенциал метастазирования.

Причину примерно 40% случаев синдрома семейного множественного атипичного невуса (FAMMM *familial atypical multiple mole-melanoma*) составляют наследственные мутации в гене *CDK2NA* (9p21.3). Данный синдром характеризуется множественными (обычно более 50) большими невусами различного размера и цвета (цвет варьируется от красновато-коричневого до блестящего красного). Упомянутое состояние называется синдромом диспластического невуса с семейной меланомой кожи (тип наследования аутосомно-доминантный). У таких больных часто развивается рак поджелудочной железы (см. глава 15). Больные данным синдромом также имеют высокий риск развития окулярной меланомы. Менее 1% увеальной меланомы ассоциируется с FAMMM. Меланомы при данном синдроме обнаруживаются на 10-15 лет раньше по сравнению со спорадическими случаями. Меланома сосудистой оболочки глаза, ассоциированной с FAMMM, обнаруживается в возрасте в среднем 41 года (10-52 лет). В литературе есть данные о том, что меланома сосудистой оболочки глаза, ассоциированной с FAMMM, была обнаружена у младенцев. Таким образом, членам семьи больных окулярной меланомой, ассоциированной с FAMMM, рекомендуется проходить ежегодные офтальмологические исследования.

Пигментная ксеродерма представляет собой наследственное заболевание (тип наследования – аутосомно-рецессивный), характеризующееся характерной сухостью, фоточувствительностью кожи и преждевременным старением клеток эпидермиса. В возникновении заболевания основную роль играет наследственный дефект в системе репарации ДНК (дефицит или отсутствие ферментов УФ-эндонуклеазы) в клетках кожи. Эта система ответственна за репарацию и репродукцию ДНК, пораженной воздействием ультрафиолетовых лучей. Из существующих 8 генов *XPI* (*XPA*, 9q22.33), *ERCC3* (*XPB*, 2q14.3), *RAD4* (*XPC*, 3p25.1), *ERCC2* (*XPB*, 19q13.32), *DDB2* (*XPE*, 11p11.2), *ERCC4* (*XPF*, 16p13.12), *ERCC5* (*XPG*, 13q33.1) и *POLH* (*XPV*, 6p21.1), мутации в которых способствует развитию пигментной ксеродермы, половина случаев указанной болезни связана с мутациями лишь в двух генах – в генах *XPA* и *XPC* (см. глава 2).

Больные пигментной ксеродермой имеют в 1000 раз выше риск развития рака кожи (в 10 000 раз больше у лиц моложе 20 лет) по отношению к общему населению. У курящих лиц с пигментной ксеродермой повышается и риск раз-

Опухоли (мезотелиома, рак почки) ассоциированные с *BAP1* синдромом предрасположенности к опухолям, имеют более агрессивное клиническое течение. Исключение составляет меланома кожи, которая по сравнению со спорадическими случаями имеет более благоприятное клиническое течение.

Пенетрация мутации в гене *CDKN2A* (вероятность развития меланомы у носителей наследственной мутации в гене *CDKN2A* со временем) составляет 30-90%, 40-75%, 15-60% среди соответствующих лиц в возрасте 50-80 лет в Австралии, США и Европе, соответственно. Такое широкое различие в риске может быть связано не только с различием в особенности подвергания воздействию солнечного излучения, а также с наличием других генетических факторов модифицирующих факторов в семье, таких как полиморфизм в генах *MCR1* или *G77T* (кодирует энзим глутатион S-трансферазы тета 1).

Rui A. et al. (2011) сообщают о случае врожденной хорреальной меланомы у 7-месячного мальчика, ассоциированной синдромом FAMMM. По поводу чего больной подвергся энуклеации правого глаза. У больного также были обнаружены множественные атипичные невусы по всему телу.



Опухоль конъюнктивы обнаруженная при исследовании детской лампы, у больного пигментной ксеродермой (XPV). Доступно по лицензии CC BY 4.0 © Shelton M.C. et al. J Ophthalmol. 2019, Article ID 4818162

вития рака СОПР, особенно на кончике языка. Лица с пигментной ксеродермой имеют сильную чувствительность кожи и глаз к солнечному свету. Для пигментной ксеродермы также характерны глазные патологии – кератит, прит, помутнение роговицы и хориоидальная меланома. По данным, 10% больных пигментной ксеродермой развивают рак поверхности глазного яблока в течение своей жизни

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития злокачественных опухолей глаза

- светлый цвет глаз
- атипичские невусы кожи в анамнезе
- заражение HIV в анамнезе
- прием иммунодепрессантов в анамнезе
- грибовидный микоз в анамнезе
- расовая принадлежность

Люди со светлыми глазами (голубыми, зелеными, серыми) имеют выше риск развития меланомы кожи по сравнению с темными (коричневыми, черными)

Лица с атипичскими невусами имеют выше риск развития меланомы глаза. Данная ассоциация может быть связана с наследственными мутациями, способствующими развитию обоих новообразований. Риск развития окулярной меланомы повышается параллельно с числом атипичского невуса кожи

Лица, зараженные HIV, имеют высокий риск развития плоскоклеточного рака глаза благодаря ослаблению функции иммунной системы. По указанному механизму риск развития данного рака также выше у лиц, перенесших пересадку органа (благодаря применению реципиентами иммунодепрессантов)

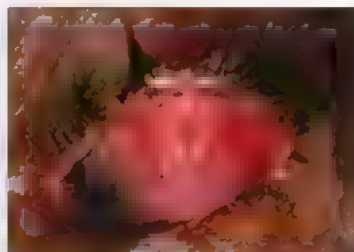
По данным, у одной трети больных грибовидным микозом может развиваться окулярная Т-клеточная лимфома, чаще всего конъюнктивальная

Риск развития меланомы кожи выше у людей европейской расы.

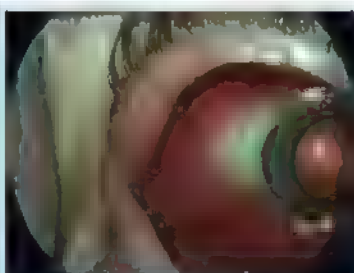
Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития злокачественных опухолей глаза Не известны

Пути снижения риска развития злокачественных опухолей глаза

Из-за того, что заболеваемость злокачественными опухолями глаза очень низкая и не до конца известно, какие факторы окружающей среды играют роль в развитии данных новообразований, не разработаны и эффективные меры для снижения риска для упомянутых опухолей



Плоскоклеточный рак поверхности левого глаза размером 2,0 x 1,5 см у 25-летней больной пигментной ксеродермой. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Pinlo N Q C et al. *Revista Brasileira Oftalmol*, 2017, 76, 202-206



Т-клеточная лимфома на поверхности красного сосуда у 66-летнего больного грибовидным микозом. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Aldrees S S. et al. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2016, Article ID 4786498

Несмотря на это, нижеследующие меры могут снизить данный риск

- при высокой интенсивности солнечного излучения всегда следует носить головные уборы, которые закрывают лицо (широкополые шляпы, бейсболки), и солнцезащитные очки,
- по мере возможности принимать соответствующие меры, чтобы не заразиться HPV-инфекцией, HCV-инфекцией, HIV-инфекцией и *Chlamydia psittaci*,
- обеспечить эрадикацию *H.Pylori* в случае заражения данным микроорганизмом

ГЛАВА

41

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ СИНОНАЗАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

Синоназальная карцинома (карцинома слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух) представляет собой редкую злокачественную опухоль, исходящую из эпителия Schneider, который покрывает стенки полости носа и околоносовых пазух. 80% синоназальных злокачественных опухолей состоит из синоназальной карциномы. Синоназальная карцинома составляет 2-5% случаев злокачественных опухолей верхних дыхательных путей и 3% – головы и шеи. Показатель заболеваемости синоназальной карциномой составляет 1 случай на 100 000 населения в год. Ежегодно обнаруживается около 400 случаев синоназальной карциномы в Великобритании, около 2000 – в США.

Синоназальный рак в основном наблюдается в пятом и шестом десятилетиях жизни (средний возраст – 55-60 лет). В сравнении с женщинами мужчины в 2 раза чаще болеют данной карциномой.

По сравнению с темнокожими у светлокожих людей синоназальная карцинома наблюдается чаще.

Факторы риска для развития синоназального рака

- курение
- воздействие воздействию ионизирующего излучения
- подвергание воздействию факторов, связанных с профессией
- заражение EBV
- заражение HPV

По данным, курение повышает риск развития синоназальной карциномы до 5 раз.

По данным, иррадиация головы по поводу злокачественных опухолей (особенно ретинобластомы) повышает риск развития синоназальной карциномы.

Носовая полость и околоносовые пазухи покрыты эпителием Schneider, который имеет мерцательные реснички. В отличие от эпителия носоглотки, который имеет эндодермальное происхождение, эпителий Schneider берет свое начало от эктодермы.

Синоназальная карцинома наблюдается в следующих гистологических вариантах:

- плоскоклеточная карцинома,
- веррукозная карцинома,
- базалиоидная плоскоклеточная карцинома,
- переходноклеточная карцинома,
- веретеноклеточная (саркоматоидная) карцинома,
- аденокарцинома,
 - тубулопапиллярная,
 - интестинального типа,
- аденокистозная карцинома,
- мукоэпидермоидная карцинома,
- недифференцированная карцинома
- другие

Плоскоклеточная карцинома составляет 70-80%, аденокарцинома – 10%, аденокистозная карцинома – 10% всех случаев синоназальной карциномы.

Подвержение воздействию факторов, связанных с определенными профессиями – с работой в промышленности древесины, на фабриках дубления кожи, на заводах хромирования, в угольных шахтах, в промышленности асбеста и т.д., способно повысить риск развития синоназальной карциномы. Подвержение воздействию древесной пыли и факторов, связанных с дублением кожи, ассоциируются с синоназальной аденокарциномой. Следует отметить, что подвержение воздействию древесной пыли в основном ассоциируется с аденокарциномой этмоидального синуса.

По данным, заражение *EBV* повышает риск развития не только назофарингеальной карциномы (см. глава 7), но также и синоназальной карциномы. Данный фактор ассоциируется с плоскоклеточной карциномой, синоназальной недифференцированной карциномой и первичной синоназальной недифференцированной карциномой назофарингеального типа. Следует отметить, что вышеупомянутые варианты синоназальной недифференцированной карциномы являются разными патологическими единицами.

По данным, заражение *HPV* (особенно *HPV 16*) повышает риск развития синоназальной карциномы, особенно плоскоклеточного варианта.

Патологии, способствующие развитию синоназального рака

- синоназальная папиллома

Из эпителия *Schneider* развиваются некоторые варианты папилломы. С точки зрения малигнизации заслуживают интерес инвертированная, экзофитная и онкоцитарная папиллома *Schneider*. Данные варианты папиллом в основном наблюдаются в возрасте 30-50 лет и в 2 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами.

Инвертированная папиллома *Schneider* представляет собой самый распространенный (55-60%) тип синоназальной папилломы. Инвертированная папиллома у мужчин наблюдается в 2-5 раз чаще и в основном в возрасте 40-70 лет. Данная папиллома в основном наблюдается на боковых стенках носовой полости и распространяется в параназальные пазухи. Выявлена ассоциация между инвертированной папилломой и *HPV* (*HPV 6* и *HPV 11*). Инвертированная синоназальная папиллома обладает деструктурирующим (экспансивно-узурирующим) ростом. Для инвертированной папилломы характерна высокая склонность к рецидивам (после локальной экзистии в 50-70% случаев) и малигнизации (5-10%). Из инвертированной папилломы развиваются в основном синоназальная недифференцированная карцинома и агрессивная плоскоклеточная карцинома.

Экзофитная папиллома *Schneider* у мужчин наблюдается в 2-10 чаще по отношению к женщинам и в основном в

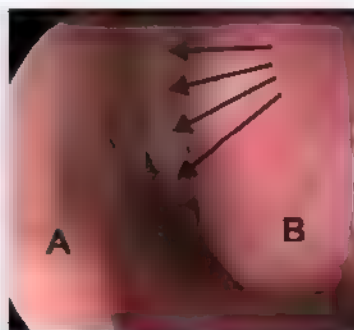
Плоскоклеточная карцинома наблюдается в основном в высокой градации.

Аденокарцинома имеет более благоприятный прогноз. Несмотря на высокодифференцированную природу, синоназальная аденокарцинома является локально агрессивной опухолью. По отношению к аденокарциноме интестинального типа тубулопапиллярная аденокарцинома имеет более индолентное клиническое течение.

Синоназальная недифференцированная карцинома имеет очень агрессивное клиническое течение.

Аденокарцинома интестинального типа, ассоциированная с подвержением пыли древесины, в основном наблюдается у мужчин и развивается в решетчатом лабиринте (85-95%). В противоположность этому, аденокарцинома интестинального типа, не ассоциированная с вышеупомянутым фактором, чаще наблюдается у женщин и обнаруживается в верхнечелюстных пазухах (20-50%).

Синоназальная карцинома в 55% случаев обнаруживается в верхнечелюстной пазухе, в 35% – в носовой полости, в 9% – в решетчатом лабиринте и в остальных случаях в лобной и основной пазухах.



Эндоскопическая картина инвертированной папилломы носовой полости. А – носовая перегородка, В – левая нижняя носовая раковина. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Camrot Wrzoi M. et al. *Bioméd Res Int*, 2017 Article ID 9195163

возрасте 20-50 лет. Данный тип папилломы Schneider этиологически ассоциируется с HPV6 и HPV11. Экзофитная папиллома в основном наблюдается на передней носовой перегородке и малигнизируется редко.

Онкоцитарная папиллома Schneider является самым редким (3%) среди всех трех типов синоназальной папилломы. В отличие от инвертированной и экзофитной папилломы, с заражением HPV не ассоциируется. Данный тип синоназальной папилломы преимущественно появляется на боковых стенках полости носа и в околоносовых пазухах (в основном в верхнечелюстной и решетчатой). Двустороннее поражение наблюдается редко. В отличие от инвертированной папилломы, папиллома Schneider малигнизируется редко.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием синоназального рака

- синдром Peutz-Jeghers

Синдром Peutz-Jeghers развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *STK11* (19p13.3) и характеризуется гамартоматозным полипозом желудочно-кишечного тракта (особенно тонкой кишки), пигментными пятнами на характерных участках кожи (в периорбитальной, периоральной, периназальной областях, в СОПР, на губах, на ладони и подошве) и очень высоким риском (70-90%) развития злокачественных опухолей определенных органов (см. глава 16). У больных синдромом Peutz-Jeghers нередко (в 15-16% случаев) обнаруживается назальный полипоз, который нередко малигнизируется.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития синоназального рака

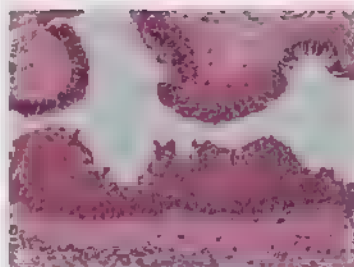
Не известны

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития синоназального рака

Не известны

Пути снижения риска развития синоназального рака

Из-за того, что заболеваемость синоназальным раком очень низкая и не до конца известны факторы окружающей среды, играющие роль в развитии данных новообразований, не разработаны и эффективные меры для снижения риска для упомянутого рака. Несмотря на это, ношение маски на работе в определенных отраслях (см. выше), избегание курения и меры, предотвращающие заражение HPV-инфекций, могут существенно снизить данный риск.



А – плоскоклеточная карцинома правой верхнечелюстной пазухи (при конусно-лучевой КТ), развившаяся из инвертированной папилломы Schneider, у 53-летнего мужчины. **Б** – псевдомногослойный эпителий Schneider (H&E – 200x). **В** – инвазивная плоскоклеточная карцинома (H&E – 100x). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Garcia A S et al. Case Rep Otolaryngol, 2014, Article ID 478092.

Спорадические назальные полипы могут обнаруживаться у 1-4% общего населения. Этиология назальных полипов до конца не выяснена, но не исключается, что в патогенезе данной патологии играют роль аллергические и воспалительные механизмы. Распространенность назального полипоза среди больных кистозным фиброзом достигает 6-48%. В отличие от назального полипоза, ассоциированного с синдромом Peutz-Jeghers, спорадические назальные полипы не склонны переродиться в карциному.

ГЛАВА

42

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЛИМФОМЫ HODGKIN

Лимфома Hodgkin (ранее называемая болезнью Hodgkin) составляет 0,4% случаев всех злокачественных опухолей, 13,2% всех случаев лимфом согласно GLOBOCAN, 2020. Заболеваемость лимфомой Hodgkin составляет 1-2 случая на 100 000 населения в год. Каждый 370-й мужчина и каждая 490-я женщина имеют риск развития лимфомы Hodgkin в течение своей жизни. В 2020 г. было зарегистрировано 83 087 (в 2012 г. – около 66 000) новых случаев лимфомы Hodgkin по всему миру (включая 11 958 в ЕС).

Лимфома Hodgkin демонстрирует бимодальный пик заболеваемости относительно возраста – в возрасте 15-40 лет и старше 55 лет. Первый пик заболеваемости в малоразвитых странах наблюдается в подростковом возрасте, в развитых странах – в возрасте 25-30 лет. Примерно половина случаев (50%) лимфомы Hodgkin обнаруживается в возрасте старше 45 лет. Пик заболеваемости у взрослых мужчин наблюдается в возрасте 75-79 лет, у женщин – от рождения до 24 лет. В Великобритании в 2014 г. показатель заболеваемости повысился на 31% (у мужчин – на 28%, у женщин – на 35%) по сравнению с 1990-ми гг. В последнее десятилетие показатель заболеваемости в Великобритании повысился примерно на 21%.

Заболеваемость лимфомой Hodgkin в Великобритании и США выше у светлогокожего населения по отношению к людям африканского и азиатского происхождения.

Большинство случаев лимфомы Hodgkin обнаруживаются на ранних стадиях. Смертность от лимфомы Hodgkin составляет 0,2% всех случаев смерти от злокачественных новообразований. Несмотря на то, что в последнее десятилетие заболеваемость лимфомой Hodgkin повысилась на 22%, смертность от данного заболевания осталась стабильной. В 2020 было зарегистрировано 23 376 (в 2012 г. – около

ВОЗ делит лимфому Hodgkin на две основные группы:

- классический тип – 90-95%,
- нодулярный тип с лимфоплазматическим преобладанием – 5-10%.

Классический тип, в свою очередь, делится на следующие варианты:

- нодулярный (узловатый) склероз – 60-80%,
- смешанно-клеточный – 15-30%,
- богатый лимфоцитами – 5-6%,
- с истощением лимфоплазматической ткани – 1-5%.

Все варианты классической лимфомы Hodgkin содержат клетки *Reed-Sternberg*, которые представляют собой своеобразный тип В-лимфоцитов.

Неклассическая лимфома Hodgkin содержит очень малое количество клеток *Reed-Sternberg*, но имеет другие характерные клетки, так называемые клетки *paraimmunoblasts*, которые являются особым вариантом клеток *Reed-Sternberg* и представляют собой лимфоистiocитарные клетки с многодольчатым ядром. Данный тип лимфомы редко наблюдается у женщин и молодых людей и прогрессирует медленнее.

25 500) случаев смерти от лимфомы Hodgkin по всему миру (из них 2 167 – в ЕС).

Факторы риска для развития лимфомы Hodgkin

- заражение EBV
- заражение HIV
- курение

Заражение вирусом Epstein-Barr (EBV) классифицируется МАИЗО как одна из причин лимфомы Hodgkin. Люди, зараженные инфекционным мононуклеозом – инфекцией, вызываемой EBV, имеют выше риск развития лимфомы Hodgkin. Примерно 45% случаев лимфомы Hodgkin связывается с EBV. Несмотря на то, что у данных лиц риск выше по отношению к людям, не имеющим инфекционный мононуклеоз в анамнезе, в конечном итоге у очень малой части больных инфекционным мононуклеозом развивается лимфома Hodgkin. Следует отметить, что примерно у 30% больных с классической лимфомой Hodgkin в клетках Reed-Sternberg обнаруживаются признаки вируса EBV (ПНК, кодируемая EBV). Самая слабая ассоциация с EBV наблюдается в варианте с нодулярным склерозом (в 15-20% случаев), который чаще всего наблюдается в подростковом возрасте и при семейных лимфомах Hodgkin. EBV особенно часто ассоциируется с вариантом лимфоидного истощения и смешанно-клеточным вариантом (соответственно, в 95% и 75% случаев). Вариант, богатый лимфоцитами, никогда не ассоциируется с EBV. Несмотря на это, точная роль вируса в развитии лимфомы Hodgkin непонятна по сей день. Следует отметить, что прогноз лимфомы Hodgkin сильно коррелируется с заражением EBV. Самый благоприятный прогноз данного заболевания наблюдается при вариантах с нодулярным склерозом и богатым лимфоцитами, которые, соответственно, реже ассоциируются с EBV-инфекцией или не ассоциируются, как сказано выше.

HIV-инфекция классифицируется МАИЗО как одна из причин лимфомы Hodgkin. Больные, зараженные HIV, имеют риск развития лимфомы Hodgkin в 5-15 раз выше по отношению к общему населению. Средняя продолжительность времени от диагноза HIV-инфекции до обнаружения лимфомы Hodgkin составляет 7-8 лет. Следует отметить, что HIV-ассоциированная лимфома Hodgkin почти всегда сочетается с вирусом EBV, и последний вирус обнаруживается у каждого третьего больного с HIV-ассоциированной лимфомой Hodgkin. Последний аргумент косвенно подтверждает этиологическую роль вируса EBV в развитии лимфомы Hodgkin у больных с HIV-инфекцией. Следует отметить, что у людей, зараженных HIV, риск в 3 раза выше у лиц со СПИДом. Другими словами, развитие СПИДа еще больше повышает риск развития лимфомы Hodgkin у лиц с инфекцией HIV. HIV-ассоциированная лимфома Hodgkin характе-

Вариант с нодулярным склерозом чаще наблюдается у подростков и молодых людей, редко ассоциируется с EBV-инфекцией и характеризуется благоприятным прогнозом. Капсула лимфатического узла значительно утолщена, в ткани узла обнаруживаются кольца и дуги фиброзной ткани, которые делают узлы в узелки. Чаще поражает медиастинальные и другие супрадиафрагмальные узлы.

При смешанно-клеточном варианте лимфоидная ткань в лимфатическом узле частично или полностью замещена инфильтратом, в котором клетки Reed-Sternberg располагаются среди малых лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, фибробластов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Данный вариант чаще ассоциируется с HIV- и EBV-инфекциями, поражает абдоминальные лимфоузлы и селезенку и проявляет системные признаки. Прогноз менее благоприятный, чем при варианте с нодулярным склерозом, но более благоприятный, чем при варианте с истощением лимфоидной ткани. **Вариант, богатый лимфоцитами**, характеризуется тем, что клетки Reed-Sternberg располагаются среди малых лимфоцитов, гранулоцитов и гистиоцитов редки или отсутствуют. «Симптомы В» наблюдаются редко (10%). Прогноз более благоприятный. **Вариант с истощением лимфоидной ткани** характеризуется тем, что количество клеточных элементов, особенно лимфоцитов, снижено. Редки так же клетки Reed-Sternberg. Наблюдается интенсивный фиброз в диффузном или ретикулярном образе. Чаще ассоциируется с HIV- и EBV-инфекциями и наблюдается у взрослых. Данный вариант характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем другие варианты.

Риск развития лимфомы Hodgkin еще более повышается после завершения антиретровирусной терапии у больных, зараженных HIV. Так как, согласно данным одного из соответствующих проспективных исследований, до антиретровирусной терапии риск был выше примерно в 5-9 раз, после указанной терапии – в 21-32 раза.

ризуется более запущенной стадией при первом обращении, экстранодальным поражением и заметными симптомами «В». Следует отметить, что при лимфоме Hodgkin, ассоциированной с HIV-инфекцией, чаще всего наблюдаются смешанно-клеточный вариант и вариант с истощением лимфоидной ткани, так как упомянутые варианты лимфомы Hodgkin наблюдаются в основном в тех случаях, при которых иммунная система подвергается более интенсивной угрозе. У больных HIV-инфекцией, получивших антиретровирусную терапию, и у имеющих более высокое количество CD4, может обнаружиться и вариант с нодулярным склерозом.

Курение считается одним из факторов риска лимфомы Hodgkin. Данный фактор повышает упомянутый риск на 40-80%. По данным, риск развития лимфомы Hodgkin у лиц, бросивших курение 10 лет назад, снижается до того уровня, который имеют некурящие люди. У лиц, зараженных EBV-инфекцией, курение повышает риск развития лимфомы Hodgkin намного больше по отношению к незараженным данным вирусом людям. Риск развития лимфомы Hodgkin в детском возрасте не зависит от курения матери во время беременности.

Заболевания, способствующие развитию лимфомы Hodgkin

- инфекционный мононуклеоз
- СПИД

Как указано выше, *инфекционный мононуклеоз* ассоциируется с повышением риска развития лимфомы Hodgkin в 3-6 раз. Лимфома Hodgkin развивается спустя 3-4 года после данного заболевания.

СПИД повышает риск развития лимфомы Hodgkin в 20-50 раз. Лимфома Hodgkin у больных СПИДом обнаруживается в возрасте, в среднем, 30 лет. Примерно 25% случаев лимфомы Hodgkin, развивающихся у людей, зараженных HIV-инфекцией, ассоциируется со СПИДом.

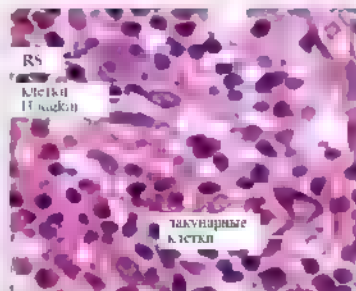
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием лимфомы Hodgkin

- синдром Wiskott-Aldrich
- синдром Gorlin
- синдром Bloom
- атаксия телеангиэктазия
- синдром неймегенского повреждения

Синдром Wiskott-Aldrich представляет собой редкое первичное наследственное расстройство иммунного дефицита (тип наследования – рецессивный, связанный с X-хромосомой), заболеваемость которым составляет 1-10 случаев

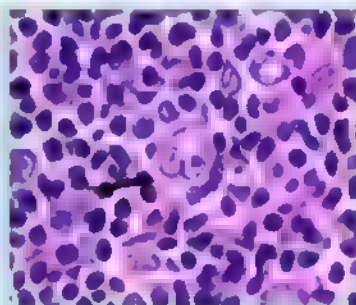
Клетки Reed-Sternberg составляют 1-2% опухолевой массы при лимфоме Hodgkin. Большинство клеток Reed-Sternberg – это клетки В-клеточного происхождения, редко (1-2% при классическом варианте лимфомы Hodgkin) – Т-клеточного. Наблюдаются следующие варианты клеток Reed-Sternberg:

- клетки Hodgkin,
- лакунарные,
- плеоморфные,
- лимфо-гистиоцитарные (клетки «оросом»),
- мумифицированные



1. Разные варианты клеток Reed-Sternberg в лимфатическом узле, пораженном лимфомой Hodgkin (окраска H&E)

RS – клетки Reed-Sternberg
С разрешения Nagpal B. et al. *Int J Health Science Res*, 2016, 6: 333-343 (перевод с английского языка на русский выполнен автором)



Клетки «оросом» (стрелки) в лимфатическом узле, пораженном лимфомой Hodgkin (нодулярным типом с лимфоидным преобладанием). С разрешения Nagpal B. et al. *Int J Health Science Res*, 2016, 6: 333-343

на 1 000 000 населения в год. Данный синдром составляет 3% всех первичных иммунодефицитных расстройств. Синдром Wiskott-Aldrich редко наблюдается у представительниц женского пола. Более 300 мутаций обнаружено в указанном гене. В зависимости от характера мутаций проявляются разные клинические картины. Причину синдрома Wiskott-Aldrich составляет характерная мутация в гене *WAS* (Xp11.23), при которой удаляется аденин и цитозин в 73-ем и 74-ом локусах (AC73-74). Больные данным синдромом склонны к инфекциям (примерно в 5% случаев) и развитию злокачественных заболеваний (примерно в 10-26% случаев). Наряду с этим, упомянутые больные имеют манифестации экземы (примерно в 80% случаев), аутоиммунных расстройств (примерно в 40-70% случаев) и кровотечения после малейшей травмы за счет микротромбоцитопении (примерно в 84% случаев). При данном синдроме особенно часто развиваются лимфомы. Следует отметить, что лимфомы non-Hodgkin наблюдаются примерно в 8 раз чаще по сравнению с лимфомой Hodgkin. Другими словами, примерно у 2% больных синдромом Wiskott-Aldrich развивается лимфома Hodgkin. Средняя продолжительность жизни у больных данным синдромом составляет 8 (1-35) лет.

Синдром Gorlin (синдром невусообразного базально-клеточного рака) – это редкая, но хорошо известная болезнь, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTCH1* (9q22.32), редко – в гене *PTCH2* (1p34.1). Примерно один из каждых 57 000-256 000 людей страдают данным генетическим расстройством (см., глава 2, 37, 43).

Больные синдромом Gorlin имеют очень высокий риск развития множественных очагов БКР. Для больных синдромом Gorlin также характерны фациальный дисморфизм, разные патологии скелета, кисты костей, одонтогенные кисты, гиперкератоз на ладони и подошве, интракраниальные эктопические кальцификации, фиброма сердца и/или яичника, медуллобластома. Для синдрома Gorlin также очень характерны множественные кожные дефекты в виде вдавленных (ямочек) на ладонной и подошвенной поверхности (*palmar-plantar pits*). Больные указанным синдромом также имеют высокий риск для развития сарком и некоторых других злокачественных опухолей, включая лимфому Hodgkin.

Синдром Bloom представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), которое развивается в результате наследственных мутаций в гене *BLM* (15q26.1) и характеризуется дварфизмом, чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте, и предрасположенностью к развитию различных злокачественных новообразований (см., главы 2, 21, 37, 43). Наряду с другими злокачественными опухолями,



4-месячный мальчик с синдромом Wiskott-Aldrich. У ребенка пятнисто-папулезная сыпь на лице и на туловище. 2 месяца назад наблюдались петехиальные участки и тромбоцитопения ($20-30 \times 10^9/l$). При генетическом анализе была выявлена мутация (с 37C>T) в гене *WAS*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Pahl R B et al. *Case Rep Hematol*, 2016. Article ID 8230786.

Ген *WAS* кодирует белок WASp, который существует во всех клетках крови (кроме эритроцитов) и участвует в трансляции сигнала от указанных клеток в активный цитоскелет, тем самым при необходимости вызывает активацию последнего. Передача сигнала посредством WASp обеспечивает движение и прикрепление клеток к другим клеткам. Упомянутый сигнал позволяет обеспечить взаимным контактом между белыми кровянистыми клетками и инородными агентами, что крайне важно для адекватного иммунного ответа. Таким образом, мутации в указанном гене приводят к синтезу неполноценно функционирующего белка WASp.



Раздвоенное ребро у 9-летнего мальчика с синдромом Gorlin. У больного также одонтогенные кисты, ямочки на ладонях и подошвах. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Boos Lima F.B.D.J et al. *Case Rep Dentistry*, 2019. Article ID 1608783.

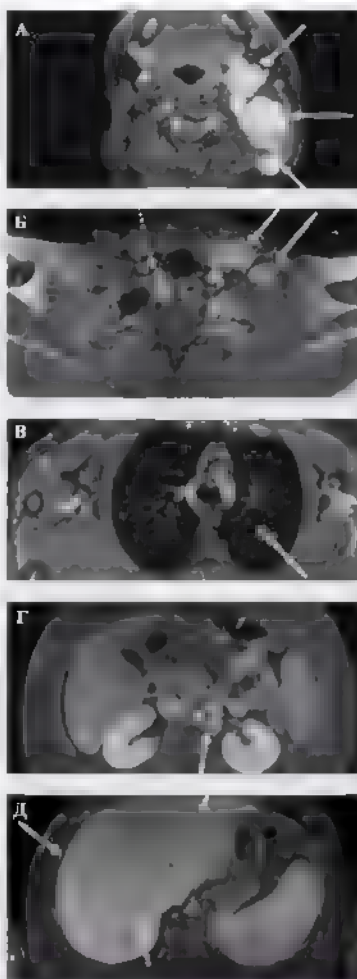
при синдроме Bloom выше и риск для развития лимфом Hodgkin и non-Hodgkin

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3). Ген *ATM* обеспечивает инструкцией при синтезе специфического протеина, который находится в ядре и участвует в контролировании деления клеток и темпа деления (см., глава 21, 43). Кроме того, протеин ATM участвует в опознавании повреждений в спирали ДНК и координирует процесс восстановления дефектов, активируя энзимы, которые «чинят» эти дефекты. При наследственных гомозиготных мутациях развивается атаксия телеангиэктазия. Синдром характеризуется мозжечковой атаксией, иммунодефицитом (Т-клеточным), телеангиэктазиями кожи и конъюнктивы глаз. Больные атаксией телеангиэктазией имеют в 40–100 раз выше риск развития злокачественных опухолей, особенно лимфоидных опухолей (риск развития лимфом повышается в 100 раз), по отношению к общему населению. Следует отметить, что лимфома Hodgkin, ассоциирующаяся с атаксией телеангиэктазией, характеризуется худшим прогнозом.

Синдром неймегенского повреждения (синдром берлинского повреждения) представляет собой редкое (в литературе описаны около 150 случаев) аутосомно-рецессивное генетическое расстройство, которое развивается в результате гомозиготной мутации в гене *NBN* (также известен как *NBS1* 8q21.3) и характеризуется хромосомной неустойчивостью и гиперчувствительностью к воздействию радиации (см.: главы 21, 37). Дети с данным синдромом отличаются характерными фациальными признаками (возвышение центральной части лица с наклонным лбом и отступающей челюстью), коротким ростом, иммунной недостаточностью и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных опухолей. Больные данным синдромом имеют очень высокий риск развития злокачественных заболеваний (лимфобластной лейкемии, рака молочной железы, рака толстого кишечника, эмбриональной рабдомиосаркомы). У больных синдромом неймегенского повреждения часто развиваются также лимфомы (лимфомы Hodgkin и non-Hodgkin). Лимфома Hodgkin при данном синдроме, как другие злокачественные заболевания, в основном обнаруживается в возрасте до 20 лет.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития лимфомы Hodgkin

- лимфома Hodgkin в семейном анамнезе
- лимфомы non-Hodgkin в анамнезе
- саркомы в семейном анамнезе
- заболевания иммунной системы в анамнезе
- пересадка солидного органа в анамнезе



МРТ картина лимфомы Hodgkin у 23-летнего больного синдромом неймегенского повреждения. А – левосторонняя шейная лимфаденопатия при T1W МРТ с энтузивным контрастированием, патологически увеличенные левосторонние надключичные и правые паратрахеальные лимфоузлы (Б), VIBE срезы обнаруживают узелок в паренхиме левого легкого (В), увеличенный парааортальный лимфоузел (Г) и множественные гипointенсные очаги в печени (Д). Доступно по лицензии CC BY 2.0 Engel K. et al. *BMC Hematology*, 2014, 14: 2-6

- аутоиммунное состояние в анамнезе
- избыточная масса тела
- высокий рост
- географическая принадлежность
- высокое социально-экономическое состояние

Лимфомы Hodgkin у первостепенных родственников в анамнезе (особенно у братьев или сестер) ассоциируется с повышением риска данного заболевания в 3-7 раз. Риск повышается особенно больше (примерно в 100 раз), если один из близнецов в анамнезе имеет несклерозирующий тип лимфомы Hodgkin, так как этот вариант данного заболевания считается одной из самых наследуемых опухолей. Существуют неопровержимые доказательства того, что несклерозирующий тип лимфомы Hodgkin, скорее всего, развивается в результате иммунных ответов на определенные раздражители или вирусы именно у тех, кто склонен к таким ответам. Выявлено, что лейкоцитарный антиген человека (*human leukocyte antigen* HLA) класса II генотипа, включая HLA-DRB1 и HLA-DQB1, ассоциируется с данным вариантом лимфомы Hodgkin. Кроме того, некоторые одиночные нуклеотидные полиморфизмы в регионе 6p21.32, в котором находится множество генов, связанных с иммунной функцией, также ассоциируются с лимфомой Hodgkin в варианте с нодулярным склерозом.

Примерно 4.5% случаев лимфомы Hodgkin носит семейный характер. Связь лимфомы Hodgkin с семейным анамнезом объяснить сложно. Не исключается, что это связано с подвержением воздействию идентичных факторов риска в семье. Следует отметить, что другие гематологические злокачественные заболевания в семейном анамнезе не ассоциируются с повышением риска развития лимфомы Hodgkin.

Лимфомы non-Hodgkin в анамнезе ассоциируются с высоким риском развития лимфомы Hodgkin (в 7 раз). Ассоциация лимфомы Hodgkin с детскими злокачественными опухолями в анамнезе не подтверждена.

Лица, имеющие саркомы в семейном анамнезе, имеют примерно в 15 раз выше риск развития лимфомы Hodgkin. Данная ассоциация объясняется общими канцерогенными факторами (окружающей среды) для данных опухолей и наследственными синдромами, в онкологический спектр которых входят саркомы и лимфома Hodgkin.

Больные лимфомой Hodgkin имеют расстройство клеточного иммунитета, которое отражается в клинических манифестациях и лабораторных анализах. Несмотря на это, нет единого мнения о том, что у соответствующих больных иммунное расстройство носит первичный характер или вызывается самим заболеванием вторично.

Риск развития лимфомы у реципиентов трансплантата солидного органа в 2-4 раза выше по отношению к об-

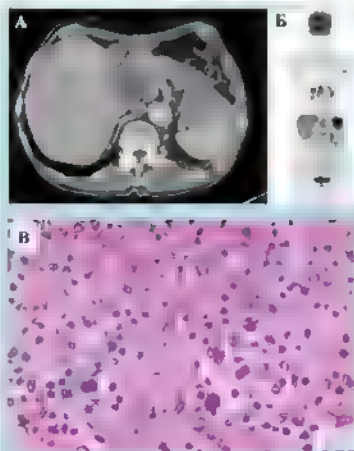


Рисунок 1. Клинические и гистологические находки при лимфоме Ходжкина у 69-летнего мужчины спустя 65 месяцев после трансплантации печени от живого донора (от дочери). У больного были обнаружены множественные увеличенные шейные, медиастинальные и абдоминальные патологические лимфатические узлы. А – КТ картина множественных увеличенных лимфоузлов, Б – ФДГ-ПЭТ демонстрирует системное поглощение, особенно в увеличенных лимфоузлах ворот селезенки, как было обнаружено при КТ, В – дискриотические или мультиядерные атипичные лимфоидные клетки, включая клетки Reed-Sternberg, в лимфоузлах ворот селезенки при патогистологическом исследовании (H&E). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Kamala H. et al. *Surg Case Rep*, 2018, 4: 72-79.

Лимфома Hodgkin у реципиентов солидного органа характеризуется тем, что она обнаруживается в более старшем возрасте по отношению к случаям лимфомы Hodgkin, зарегистрированным в базе SEER (средний возраст – 51 год и 38 лет, соответственно), чаще у мужчин (73% и 54%, соответственно) и в виде экстранодального заболевания (42% и 3%, соответственно). Более чем 70% соответствующих случаев демонстрирует F&V-положительность.

щему населению в течение 4-10 лет после пересадки. Это объясняется тем, что получение иммуносупрессивной терапии у реципиентов повышает риск заражения EBV, которая, как упомянуто выше, играет основную роль в развитии лимфомы Hodgkin. Есть данные о том, что примерно 80% реципиентов с лимфомой Hodgkin демонстрировали сероположительность по отношению к EBV, которые до трансплантации были серо-отрицательными.

Аутоиммунное состояние в анамнезе ассоциируется с повышением риска развития лимфомы Hodgkin, системная красная волчанка – в 3-8 раз, синдром Sjögren – в 4-5 раз, саркоидоз – в 5-10 раз, псориаз – в 2 раза, ревматоидный артрит – в 3 раза и т.д. Аутоиммунные состояния ассоциируются исключительно с классической лимфомой Hodgkin.

У лиц с *избыточной массой тела* риск развития лимфомы Hodgkin на 40-80% выше по отношению к общему населению.

У лиц с *высоким ростом* риск развития лимфомы Hodgkin незначительно выше – на 22% выше у мужчин ростом выше ≥ 180 см по сравнению с мужчинами ростом 170-179 см, на 53% выше у женщин с ростом ≥ 170 см по сравнению с женщинами ростом 160-169 см.

Заболеваемость лимфомой Hodgkin значительно выше в США, Канаде, Европе по сравнению со странами Африки и Азии. Несмотря на это, в западных странах расовая принадлежность не влияет на риск данного заболевания.

Риск развития лимфомы Hodgkin выше у лиц с *состоятельными семьями* по не понятным причинам.

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития лимфомы Hodgkin

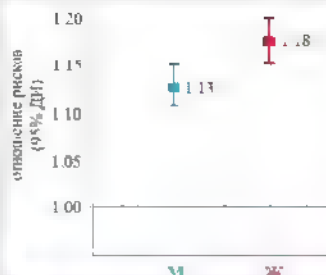
- употребление алкоголя
- подвергание воздействию высокого уровня ультрафиолетового излучения

Риск развития лимфомы Hodgkin ниже у лиц с *расстройствами, характерными для употребляющих алкоголь*, что косвенно подтверждает роль алкоголя в снижении риска упомянутого заболевания.

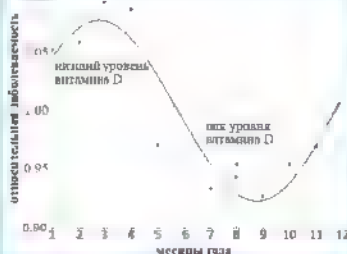
Риск развития лимфомы Hodgkin на 15-30% ниже у людей, регулярно подвергающихся воздействию *высокого уровня ультрафиолетового излучения*. Снижение риска развития данного заболевания у соответствующих людей связывается с витамином D.

Пути снижения развития риска лимфомы Hodgkin

Несмотря на то, что развитие примерно 45% случаев лимфомы Hodgkin связывается с образом жизни и с другими факторами окружающей среды, не разработаны меры, которые могли бы существенно снизить риск развития данного заболевания. Несмотря на это, избегание курения, и меры, которые могут предотвратить заражение EBV- и HIV-инфекциями, могут существенно снизить данный риск.



Относительный риск развития лимфомы у взрослых мужчин и у женщин на каждые 5 см прироста в росте, согласно результатам исследования, проведенного на около 23 миллионов корейцев. Согласно данным Choi Y J et al. (2019)



Относительная заболеваемость лимфомой Hodgkin в зависимости от сезона года. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Borchmann S et al. *Sci Rep* 20, 7 4903 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

ГЛАВА

43

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЛИМФОМ NON-HODGKIN

Лимфомы non-Hodgkin составляют примерно 28% случаев всех злокачественных опухолей по всему миру (с преобладанием в развитых странах). Каждый 48-й мужчина и каждая 58-я женщина имеют риск развития лимфомы non-Hodgkin в течение своей жизни. Показатель заболеваемости данным заболеванием в США составляет 20 случаев на 100 000 населения в год. В 2020 было зарегистрировано 544,352 (в 2012 г. — около 386 000) случаев лимфомы non-Hodgkin по всему миру (86 321 — в ЕС).

Примерно половина случаев лимфом non-Hodgkin обнаруживается в возрасте старше 70 лет. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 85-89 лет.

По сравнению с 1990 г. показатель заболеваемости лимфомами non-Hodgkin повысился примерно на 40% в 2012 г. в Великобритании. В последние два десятилетия заболеваемость повысилась в 2 раза в США.

Заболеваемость лимфомами non-Hodgkin примерно на 50% выше у светлокожих людей по отношению к темнокожему населению.

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 259 793 (в 2012 г. — около 199 000) случаев смерти от лимфом non-Hodgkin по всему миру (34 892 — в ЕС), что составило 2,6% случаев смерти от всех злокачественных новообразований.

Лимфомы включают в себя группу гетерогенных злокачественных опухолей, исходящих из лимфоцитов на разных стадиях дифференциации. Примерно 90% лимфом составляют лимфомы non-Hodgkin.

Несмотря на то, что определенные типы лимфом non-Hodgkin с наивысшей или с самой низкой заболеваемостью наблюдаются в специфических регионах (лимфома Burkitt с наивысшей заболеваемостью наблюдается в тропической Африке, Т-клеточная лейкома/лимфома — у взрослых в юго-западных регионах Японии и в странах Карибского бассейна; заболеваемость фолликулярной лимфомой крайне низка в Латинской Америке), в целом заболеваемость лимфомой non-Hodgkin коррелируется социально-экономическим состоянием населения (даным фактором еще сильнее коррелируется лимфома Hodgkin), и, таким образом, она выше в экономически развитых странах (в США, в странах Европы). Необыкновенно низкая заболеваемость лимфомой non-Hodgkin наблюдается в Китае и Таиланде (2-3 случая на 100 000 населения в год).

Факторы риска для развития non-Hodgkin

- заражение EBV
- заражение HIV
- заражение HBV и HCV
- заражение HTLV-I
- заражение KSHV (HHV8)
- заражение SV40

Заражение инфекцией HIV (Human Immunodeficiency Virus – вирус иммунодефицита человека) классифицируется МАИЗО как одна из причин лимфом non-Hodgkin. Примерно 0,6% случаев лимфом non-Hodgkin в Великобритании связывается с HIV-инфекцией. Риск развития лимфом non-Hodgkin в 11 раз выше у лиц, зараженных HIV, по отношению к общему населению. Риск развития лимфом non-Hodgkin у больных с HIV-инфекцией коррелируется с числом CD4 клеток. Следует отметить, что упомянутый риск снизился значительно после применения высокоактивной антиретровирусной терапии (*highly active antiretroviral therapy* HAART) в 1996. Данные соответствующих исследований до 1996 г. обнаружили, что по отношению к общему населению заболеваемость лимфомами non-Hodgkin была в 60–200 раз выше у людей с HIV-инфекцией. До 1996 г. лимфомы non-Hodgkin представляли собой причину смерти у 16% больных СПИДом. Применение высокоактивной антиретровирусной терапии коренным образом изменило картину заболеваемости злокачественными опухолями, связанными с HIV-инфекцией, и смерти от данных новообразований. Следует отметить, что снижение заболеваемости после применения высокоактивной антиретровирусной терапии затрагивало исключительно лимфомы ЦНС, и значительное снижение риска для развития системной лимфомы не наблюдалось.

Заражение вирусом гепатита C классифицируется МАИЗО как одна из причин лимфомы non-Hodgkin, **заражение гепатитом В** – как возможная причина данного заболевания. Примерно 0,5% случаев лимфом non-Hodgkin в Великобритании связывается с вирусами гепатита C (HCV) и В (HBV). У лиц с гепатитом C в анамнезе риск лимфом маргинальной зоны в 3 раза выше по отношению к людям без данного анамнеза, риск диффузной В-крупноклеточной лимфомы – в 2 раза. Больные лимфомой non-Hodgkin имеют инфекцию в 2 раза чаще по отношению к населению без данного заболевания. HCV-ассоциированные лимфомы non-Hodgkin представляют собой лимфому маргинальной зоны (селезенки, нодальной и экстранодальной), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (хроническую лимфоцитарную лейкомию) и диффузную В-крупноклеточную лимфому. Следует отметить, что у больных с инфекцией HCV чаще всего наблюдается лимфома маргинальной зоны. Некоторые исследователи предполагают, что диффузная В-крупноклеточная лимфома у больных с инфекцией HCV развивается из лимфомы маргинальной зоны. Роль инфекции HCV в развитии лимфом объясняется тем, что хроническая антигенная стимуляция влечет за собой экспансию популяционных В-клеток, которые могут прогрессировать в автономную В-клеточную пролиферацию и в конце концов – в В-клеточную малигнизацию, так как автономная пролиферация повышает вероятность случайных генетических

В-клеточная лимфома non-Hodgkin является второй среди злокачественных опухолей, связанных с HIV-инфекцией. Самым распространенным вариантом лимфом, связанных с HIV-инфекцией, является диффузная В-крупноклеточная лимфома (80%), которая сопровождается лимфомой Burkitt (20%). Лимфомы, связанные с HIV-инфекцией, характеризуются неблагоприятными прогностическими признаками, такими как экстранодальное заболевание, «B»-симптомы (похудение на 10% веса тела, проливной ночной пот, повышение температуры тела, лихорадка). Больные в основном относятся к категории групп умеренного и высокого риска, основанной согласно Интернациональному Прогностическому Индексу, который оценивает состояние соответствующих больных по следующим критериям: 1) возраст старше 60 лет; 2) заболевание III и IV стадий; 3) повышение титра лактат-дегидрогеназы в плазме крови; 4) общее состояние больного; 5) экстранодальное поражение. Экстранодальное заболевание чаще всего наблюдается в тонком кишечнике, желудке и перитонеальной области.

Первичная эффузионная лимфома составляет 2–4% всех случаев HIV-ассоциированной лимфомы. Данная болезнь обычно развивается у больных с тяжелой иммуносупрессией, вызванной HIV-инфекцией, благодаря чему часто сочетается с саркомой Кароци и мультицентричной болезнью Castleman.

Лимфомы, наблюдаемые у молодых людей, часто бывают агрессивными. Но и люди в возрасте старше 50 лет могут наблюдаться обе лимфомы – как вялотекущие, так и агрессивные.

В последние два десятилетия заболеваемость экстранодальными лимфомами резко повысилась и составила одну треть всех лимфом в США. Несмотря на то, что лимфома желудка и лимфома кожи являются самыми часто обнаруживаемыми лимфомами, в последнее время резко повысилась заболеваемость лимфомами ЦНС.

ошибок. Примечательно, что примерно в 80% случаев HCV-ассоциированные лимфомы поддаются лечению антиретровирусальной терапией.

Есть неопровержимые данные о том, что *заражение HTLV-I (human T-cell lymphotropic virus T-клеточный лимфотропный вирус человека)* способствует развитию Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых. Вирус передается с молоком, трансфузией и, возможно, спермой. Примерно 5% людей, зараженных *HTLV-I*, развивают лимфому в течение своей жизни. Данный вирус является эндемическим для Японии, стран Карибского бассейна, Южной и Центральной Африки.

Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых является редким заболеванием, и она составляет 10-15% случаев лимфом. В основном наблюдается в странах Азии, Африки и Карибского бассейна. Следует отметить, что в упомянутых странах Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых составляет половину всех случаев лимфом. Существует несколько типов Т-клеточной лимфомы, некоторые из них крайне редкие заболевания. Как В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы тоже клинически делятся на две категории: на агрессивные (быстро прогрессирующие) и вялые (медленно прогрессирующие). Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых, которая ассоциируется с *HTLV-I*-инфекцией, очень агрессивный вариант Т-клеточных лимфом.

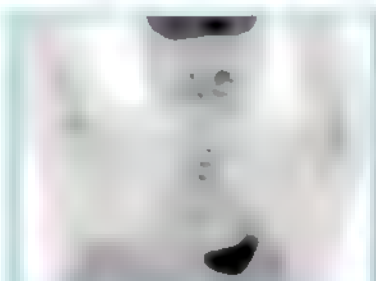
Заражение инфекцией KSHV (Kaposi sarcoma herpes virus – герпесвирус саркомы Капоши) является одной из причин лимфом non-Hodgkin. *KSHV* (другое название – *human herpesvirus 8, HHV-8*) представляет собой ДНК-содержащий вирус и является одним из членов семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*). Лимфомы, ассоциированные с *KSHV/HHV-8*, являются разновидностью лимфом non-Hodgkin и представляют собой первичную эффузионную лимфому (внутриполостную лимфому с плевральной, перикардиальной и перитонеальной эффузией) или внеполостную солидную лимфому без серозной эффузии. Первичная эффузионная лимфома почти исключительно наблюдается у лиц, зараженных HIV-инфекцией и соответствующие больные имеют двойную инфекцию EBV и HHV8. Таким образом, определение степени этиологической роли данного вируса затруднительно. Прогноз *KSHV/HHV-8*-ассоциированной лимфомы неблагоприятен.

Заражение симианским вирусом 40 (SV40), который является полиомавирусом обезьяны, ассоциируется с В-клеточной лимфомой. Основным путем трансмиссии данного вируса от обезьяны считается вакцинация зараженным полновакциной Салк (была предназначена для профилактики полиомиелита), выпускаемой с 1955 по 1978 гг. Есть достоверные данные о том, что указанный вирус передается горизонтально и вертикально. Заражение симианским виру-

Примерно 170 млн людей по всему миру заражены HCV. HCV является лимфотропным вирусом и имеет способность реплицироваться в мононуклеарных клетках периферической крови. Считается, что HCV обладает иммуномодулирующим эффектом. Ассоциация лимфом non-Hodgkin с HCV особенно сильна в регионах, где распространенность данного вируса наивысшая.

HTLV-1 распространяется очень медленно, и основными путями передачи данного вируса являются вертикальная передача (от матери ребенку) и горизонтальная (половым путем). Два типа *HTLV* были описаны: *HTLV-1* и *HTLV-2*. *HTLV-1* предпочтительно заражает CD4+ Т-лимфоциты, аналогично HIV. *HTLV-2* предпочтительно заражает CD8+ Т-лимфоциты. Примерно 20 млн людей по всему миру заражены *HTLV*. Характерна семейная агрегация данного вируса.

К лимфопролиферативным заболеваниям, наиболее сильно ассоциированным с *KSHV*, относятся мультицентричная болезнь Castleman, первично эффузионная лимфома и В-хрупоклеточная лимфома.

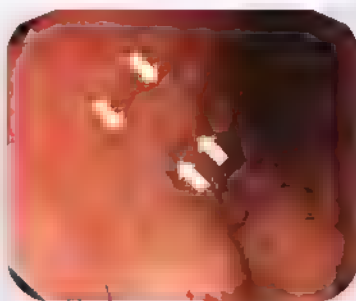


ПЭТ-КТ картина *KSHV*-ассоциированной солидной лимфомы с вовлечением заднего мозга и задненатальной стенки левого желудочка сердца. Больной HIV-инфицированный и у него в анамнезе саркома Капоши кожи. Микроскопическое исследование цереброспинальной жидкости и эндомискардиального биоптата подтвердило данный диагноз. Большие лимфоидные клетки демонстрировали сильное иммуоокрашивание по отношению к *KSHV*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Andrews JR et al. *AIDS Res Treat*, 2011, Article ID 729854.

сом повышает риск развития В-клеточной лимфомы в 4 раз, и в основном данная ассоциация наблюдается в США и Японии

Инфекция *H. Pylori* классифицируется МАИЗО как одна из причин лимфом поп-Hodgkin (В-клеточной MALT-лимфомы низкой градации желудка). Примерно 3% случаев лимфом поп-Hodgkin в Великобритании связывается с данной инфекцией. У 90% больных MALT-лимфомой желудка обнаруживается *H. Pylori*. MALT-лимфома классифицируется как экстранодальная лимфома маргинальной зоны лимфоидных фолликулов типа MALT. Данная лимфома составляет 8% всех В-клеточных лимфом. Следует отметить, что за исключением двенадцатиперстной кишки развитие MALT-лимфомы вне желудка (головы и шеи, легких и т.д.) не ассоциируется с *H. pylori* или же данная ассоциация слабая. Примерно 85% случаев гастроинтестинальной MALT-лимфомы наблюдается в желудке, и изолированное поражение тонкой кишки наблюдается очень редко. Следует отметить, что MALT-лимфома желудка отличается от MALT-лимфомы тонкого кишечника тем, что первая развивается от лимфоплазмодитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка, которая происходит при *H. pylori*-связанном гастрите (в норме в слизистой оболочке желудка отсутствует лимфоидная ткань), а вторая от бляшек Рейера

Инфекция *Campylobacter jejuni* является самой распространенной причиной внебольничного энтерита. Заражение *Campylobacter jejuni* происходит в основном фекально-оральным путем. Источниками инфекции являются непастеризованное молоко, домашняя птица и т.д. Домашние птицы являются причиной 50-70% случаев данной инфекции. Заражение *Campylobacter jejuni* приводит к энтериту, который характеризуется водяной диареей. Заражение *Campylobacter jejuni* в дальнейшем приводит к развитию иммунопролиферативного заболевания тонкого кишечника (immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)), которое является особым вариантом В-клеточной лимфомы экстранодальной маргинальной зоны. IPSID, в основном наблюдается у людей с происхождением из стран Средиземного бассейна (лимфома Средиземного моря). Заболевание развивается в трех стадиях. На стадии А (доброкачественная стадия) происходит инфильтрация слизистой оболочки тонкого кишечника плазматическими клетками с CD-положительными В-клетками маргинальной зоны. Стадия В (промежуточная стадия) характеризуется лимфоидными агрегатами и атрофией ворсин слизистой оболочки. На стадии С (злокачественная стадия) развивается В-клеточная лимфома высокой градации. Следует отметить, что после лечения антибиотиком (тетрациклином) наблюдается регрессия процесса при стадиях А и В.



Эндоскопическая картина MALT лимфомы желудка у 62-летней женщины с *H. Pylori*-инфекцией (А) Б данное новообразование при хромоэндоскопии (индикокармином) с увеличением. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Iwamura M. et al. *Caso Rep Gastrointest Med*, 2018, Article ID 8054284

IPSID представляет собой особый вариант В-клеточной лимфомы MALT лимфомы и в последнее время включен в растущий список инфекционных возбудителей ассоциированных лимфом. Данный термин предложен ВОЗ в 1978 г., с учетом такой особенности упомянутого заболевания, что на начальных стадиях заболевание не ведет себя как «настоящая лимфома». IPSID, как правило, наблюдается у населения с низким социально-экономическим положением на Среднем Востоке, в Африке и реже в Юго-Восточной Азии. IPSID в основном затрагивает детей старшего возраста и молодых людей (в возрасте 10-35 лет) и поражает проксимальную часть тонкой кишки. В последних классификациях ВОЗ по опухолям гематопоэтической и лимфатической ткани IPSID приписан к заболеваниям тяжелых цепей, так как у 20-90% больных IPSID в плазме крови обнаруживается аномальный иммуноглобулин, который позже был идентифицирован как усеченные α-цепи.

Заражение *Chlamidia psittaci* (фолликулярный конъюнктивит, вызванный *Chlamidia psittaci*) может способствовать развитию лимфомы придатков глаза типа MALT. В 80% случаев данной лимфомы ДНК *Chlamidia psittaci* обнаруживается в клетках окулярной лимфомы (лимфомы придатков глаза). Окулярная лимфома составляет 1% всех случаев лимфомы non-Hodgkin и 1% интракраниальных опухолей. Ассоциация упомянутой лимфомы с *Chlamidia psittaci* зависит от географического региона. Так, например, в южных районах штата Флориды (США) данная ассоциация не наблюдается. В большинстве случаев упомянутой лимфомы антибиотикотерапия доксициклином сопровождается регрессией опухоли, даже в случаях рецидива.

Заражение определенными видами бактерий рода *Borrelia* ассоциируется с мантийноклеточной лимфомой, которая представляет собой разновидность В-клеточной лимфомы и исходит из клеток мантийной зоны. По данным, серо-позитивность против *Borrelia*-антител в 4 раза чаще ассоциируется с лимфомой мантийной зоны (см. ниже).

По данным, подвержение воздействию диэтилхлоридов (метилхлорида) повышает риск развития лимфомы non-Hodgkin в более чем 2 раза. Следует отметить, что данный фактор повышает риск развития четырех злокачественных заболеваний — холангиокарциномы, рака молочной железы у женщин, лимфомы non-Hodgkin и миеломной болезни.

Заболевания и патологии, способствующие развитию лимфом non-Hodgkin

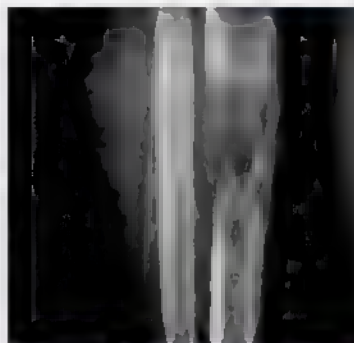
- СПИД
- болезнь целиакия
- болезнь Льюе
- аутоиммунные заболевания

Лимфомы non-Hodgkin являются одной из самых распространенных злокачественных опухолей (второй после саркомы Kaposi), ассоциированных с HIV-инфекцией. Примерно 4% больных СПИДом впервые к врачу обращаются в связи с признаками лимфом non-Hodgkin. У больных СПИДом риск развития лимфом non-Hodgkin выше в 150-250 раз. Лимфомы non-Hodgkin, ассоциирующиеся со СПИДом, представляют собой исключительно В-клеточные лимфомы высокой (60%) или умеренной градации и в большинстве случаев обнаруживаются на III и IV стадиях. HIV не считается онкогенным вирусом, так как данный вирус никогда не обнаруживается в неопластических лимфоидных клетках. Таким образом, роль данного вируса в лимфомагенезе объясняется нарушением клеточного иммунитета и возросшей возможностью вирус-индуцированной клеточной пролиферации, что приводит к аккумуляции генетических повреждений. Риск развития HIV-ассоциированной лимфомы по-

MALT-лимфома глазного придатка составляет 5-15% случаев экстраокулярной лимфомы и около 90% случаев лимфомы глазного придатка. Приблизительно 75% случаев MALT-лимфомы глазного придатка локализуется в орбитальной жировой ткани, в 25% случаев повреждает конъюнктиву. Орбитальная MALT-лимфома составляет 55% случаев всех злокачественных опухолей орбиты. В зависимости от географии, в 11-47% случаев MALT-лимфомы глазного придатка в опухолевой ткани обнаруживается ДНК *Chlamidia psittaci* и в 70-85% таких случаев антибиотикотерапия обеспечивает полную ремиссию упомянутой опухоли.

Подвержение воздействию рентгеновских лучей и гамма-излучения классифицируется МАИЗО как возможная причина лимфом non-Hodgkin. Мнения исследователей относительно данной ассоциации неоднозначны и противоречивы.

Мнения о роли курения и употребления алкоголя в повышении риска развития лимфом non-Hodgkin противоречивы.



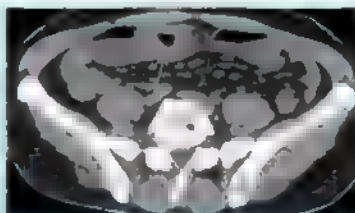
Лимфома non-Hodgkin большеберцовой кости у 42-летнего больного HIV-инфекцией. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Sandkovsky C. et al *J Infect Dev Ctries*, 20, 1, 5 (11): 815-8 9

вышается в случаях снижения числа CD4, что наводит на мысль, что уровень иммуносупрессии при наличии вирусной антигенной стимуляции может быть решающим в лимфомагенезе. Следует отметить, что СПИД-связанные лимфомы *non-Hodgkin* в 80% случаев обнаруживаются в экстра nodальных локализациях, среди которых ЦНС занимает первое место

У больных болезнью целиакия риск развития лимфом *non-Hodgkin* (особенно тонкого кишечника) выше примерно в 5 раз. Приблизительно у 3% больных болезнью целиакия развивается лимфома *non-Hodgkin* в течение их жизни. Несмотря на то, что у больных болезнью целиакия риск повышается для всех типов лимфом *non-Hodgkin* (их более 30), этот риск наиболее повышается для характерного типа лимфомы *T-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (enteropathy-associated T-cell lymphoma)*. Лимфома при данной болезни обычно обнаруживается в течение 5-10 лет после диагноза болезни целиакия. Данный тип лимфом *non-Hodgkin* характеризуется очень неблагоприятным прогнозом

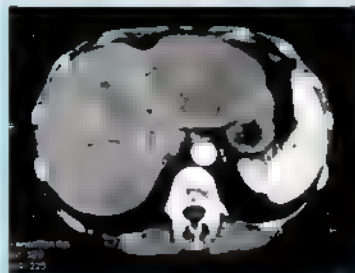
Болезнь *Lyme (клещевой боррелиоз)* инфекционное заболевание, передаваемое клещами. Возбудителями болезни являются некоторые виды бактерий рода *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia baviariensis* и *Borrelia spielmanii*). Болезнь *Lyme* самая распространенная болезнь, передаваемая укусами клещей в северном полушарии Земного шара. Данная болезнь повышает риск развития мантийноклеточной лимфомы (*mantle cell lymphoma*) кожи в 4 раза. Механизм развития мантийноклеточной лимфомы, ассоциирующейся с *Borrelia*, объясняется тем, что хроническая антиген-связанная иммуностимуляция инициирует лимфоидную пролиферацию с селекцией олигоклональных, в конечном счете моноклональных, В-клеток, как в модели *H. Pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы

Некоторые аутоиммунные заболевания (первичный синдром Sjögren, красная волчанка, гемолитическая анемия, ревматоидный артрит и др.) повышают риск развития лимфомы *non-Hodgkin*. Как известно, при аутоиммунных заболеваниях иммунная система ошибочно принимает собственные ткани как чужие и атакует их. Лимфоциты, как компонент иммунной системы, при таких состояниях делятся чаще, чем в норме, в результате гиперактивности иммунной системы. В дальнейшем такой быстрый рост лимфоцитов может способствовать развитию лимфомы. Синдром Sjögren повышает риск развития лимфом *non-Hodgkin* примерно в 7 раз в целом, в 30 раз – лимфомы маргинальной зоны (nodальной и экстра nodальной), в 260 раз – лимфомы околоушной железы, в 1000 раз – MALT-лимфомы (лимфомы маргинальной зоны) в околоушной железе. Красная волчанка повышает риск примерно в 3 раза. При обоих заболе-



КТ (аксиальная) картина лимфомы подвздошной кишки у 46-летнего мужчины с болезнью целиакия. Наблюдается утолщение (стрелка) стенки тонкой кишки, пораженной лимфомой. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Re G.L. et al. *Gastrointestinal Res Pract*, 2016. Article ID 2498143

В-клеточная лимфома (кожи) маргинальной зоны является лимфомой низкой градации и составляет 20-40% всех случаев В-клеточных лимфом кожи



КТ (с внутривенным контрастированием) картина диффузно В-гигантоклеточной лимфомы печени у 52-летней больной синдромом Sjögren с 32-летней давностью. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Gorodetskiy V et al. *Case Rep Oncol Med*, 2016, Article ID 2053257

В-клеточная лимфома является самой распространенной злокачественной опухолью у больных с первичным синдромом Sjögren и наблюдается у 3-10% соответствующих больных. Данный риск повышается на 2-2% на каждый год, начиная с момента диагноза данного синдрома. MALT-лимфома является самым распространенным вариантом лимфомы (60%) у больных с первичным синдромом Sjögren. MALT-лимфома при данном расстройстве в основном обнаруживается в околоушной и подчелюстной железах, реже может развиваться и в других органах. В-гигантоклеточная лимфома тоже один из распространенных вариантов лимфомы при первичном синдроме Sjögren

ваниях в основном развивается лимфома маргинальной зоны и диффузная В-гигантоклеточная лимфома. Гемолитическая анемия повышает риск развития лимфом non-Hodgkin (в основном диффузной В-гигантоклеточной лимфомы) примерно в 3 раза, ревматоидного артрита – в 25 раз

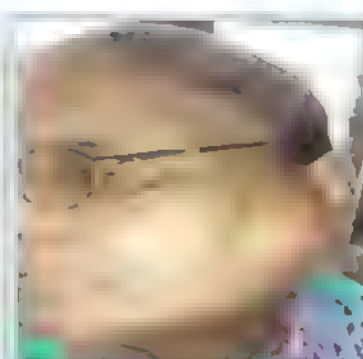
Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием лимфом non-Hodgkin

- синдром Wiskott-Aldrich
- синдром Gorlin
- синдром Bloom
- атаксия телеангиэктазия
- синдром гипоплазии хрящей и волос
- синдром RAPADILINO,
- наследственная ретинобластома
- наследственные мутации в гене CHEK2
- синдром неймегенского повреждения

Синдром Wiskott-Aldrich представляет собой редкое перичичное наследственное расстройство иммунного дефицита (тип наследования – рецессивный, связанный с X хромосомой), заболеваемость которым составляет 1-10 случаев на 1 000 000 населения в год (см.: глава 42). Причиной синдрома Wiskott-Aldrich является характерная мутация в гене WAS (Xp11.23). Данный синдром составляет 3% всех первичных иммунодефицитных расстройств. Синдром редко наблюдается у представителей женского пола. При данном синдроме особенно часто развиваются лимфомы. Следует отметить, что у больных данным синдромом лимфома non-Hodgkin обнаруживается примерно в 8 раз чаще по сравнению с лимфомой Hodgkin. Другими словами, примерно у 16 % больных синдромом Wiskott-Aldrich развивается лимфома non-Hodgkin в течение жизни. Лимфома non-Hodgkin при данном синдроме в основном представляется в виде диффузной В-клеточной лимфомы, которая часто затрагивает ЦНС и ассоциируется с EBV.

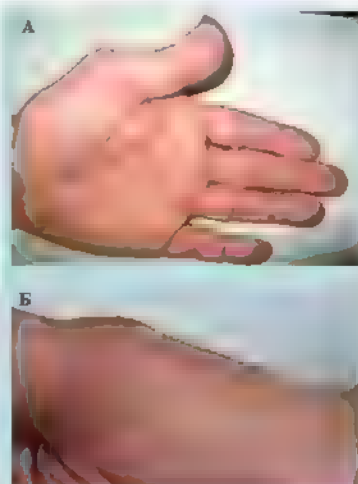
Синдром Gorlin (синдром невуосообразного базально-клеточного рака) – это редкая, но хорошо известная болезнь, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене PTCH1 (9q22.32), редко – в гене PTCH2 (1p34.1). Примерно один из каждых 57.000-256.000 людей страдают данным генетическим расстройством (см.: главы 2, 37).

Больные синдромом Gorlin имеют очень высокий риск развития множественных очагов БКР. Так, у 90% соответствующих светлокотых лиц наблюдается множественный БКР (иногда до 200 очагов). Больным синдромом Gorlin также характерны фациальный дисморфизм (макроцефалия, выдвинувшийся лоб, расщелина губ и веба, гипертелоризм, глазные аномалии), разные патологии скелета, кисты



Диффузная В-клеточная лимфома левой околоушной железы у 63-летней больной синдромом Sjögren. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Chikkadasappa S B M et al. (JGH Reports, 2017, 6: 26-27)

По данным, всего 5% случаев лимфом non-Hodgkin ассоциируется с наследственными синдромами



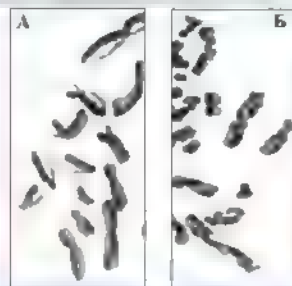
Толстый большой палец левой руки (А) и множественные ямочки на ладонях (Б) у 52-летнего больного синдромом Gorlin. У больного множественные очаги БКР, в анамнезе удаление множественных очагов БКР и илеоцекальная резекция по поводу аденокарциномы терминального отдела подвздошной кишки. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Proding P M et al. BMC Cancer, 2010, 10: 360-364

костей, одонтогенные кисты, гиперкератоз на ладони и подошве, интракраниальные эктопические кальцификации. У больных синдромом Gorlin нередко обнаруживаются фиброма сердца и/или яичника, медуллобластома и другие доброкачественные и злокачественные опухоли. Синдром Gorlin нередко ассоциируется с другими определенными злокачественными опухолями, включая лимфому non-Hodgkin

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и характеризуется низким ростом (дwarfизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте, и предрасположенностью к развитию различных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате наследственных мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ* (см.: главы 2, 21, 37).

В целом, риск развития злокачественных опухолей в 150-300 раз выше у больных синдромом Bloom по отношению к общему населению. Следует отметить, что 25% случаев злокачественных опухолей при данном синдроме обнаруживается, в среднем, в возрасте 21 года. Наряду с другими злокачественными опухолями (раком кожи, саркомой костей, раком толстого кишечника и т.д.), при синдроме Bloom выше и риск для развития лимфом (Hodgkin и non-Hodgkin). Следует отметить, что по сравнению с колоректальной карциномой лимфомы и лейкомии вместе в более чем 2 раза чаще обнаруживаются у больных синдромом Bloom. Так, случаи лейкомии и лимфомы вместе составляют одну треть случаев злокачественных заболеваний, обнаруженных у больных синдромом Bloom.

Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis Bar) является наследственной болезнью, которая развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-рецессивный) в гене *ATM* (11q22.3). Ген *ATM* обеспечивает инструкцией при синтезе специфического протеина протеина ATM, который находится в ядре и участвует в контроле деления клеток и темпа деления (см.: главы 3, 15, 17, 21). Упомянутый протеин также играет важную роль в развитии и активности элементов нервной и иммунной систем. Кроме того, протеин ATM участвует в опознавании повреждений в спирали ДНК и координирует процесс восстановления дефектов, активируя энзимы, которые «чинят» эти дефекты. Мутации в гене *ATM* наблюдаются у 0.5-1% населения (1% населения в западных странах являются носителями мутированного гена *ATM*). При наследственных гомозиготных мутациях (мутациях в обоих аллелях) развивается атаксия телеангиэктазия. Один из каждых 40 000-100 000 детей рождается с данным синдромом. Синдром



Сестринский хроматидный обмен в клетках нормального человека (А) и больного синдромом Bloom (Б). Наблюдается частый сестринский хроматидный обмен во втором случае. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Teresa B G. et al. *BioMed Res Int*, 2017. Article ID 8193892

Синдром Bloom впервые описал David Bloom в 1954 г. как «врожденную телеангиэктатическую эритему – карликов, напоминающую красную волчанку». Отличительным признаком клеток при синдроме Bloom и объективным критерием данного расстройства является 10-кратное повышение частоты обмена между сестринскими хроматидами по сравнению с нормальными клетками (см. выше). Частота сестринского хроматидного обмена на одну хромосому составляет 0.24 в норме, 2.12 – при синдроме Bloom. Острая лейкомия и лимфомы доминируют в первых двух десятилетиях жизни у больных синдромом Bloom, карциномы – после второго десятилетия. При синдроме Bloom наблюдаются B-клеточная (включая лимфому Burkitt) и T-клеточная лимфомы, но лимфома Hodgkin никогда. В 75% случаев лимфома составляет первую, в 25% случаев – вторую опухоль при данном расстройстве.

Лимфома является самой распространенной злокачественной опухолью у больных атаксией телеангиэктазией. К сожалению, больные атаксией телеангиэктазией очень чувствительны к радиотерапии, что означает, что соответствующие больные не могут переносить радиотерапию для лечения лимфом.

характеризуется мозжечковой атаксией, иммунодефицитом (Т-клеточным), телеангиэктазией кожи и конъюнктивом глаз. Лица с атаксией телеангиозектазией имеют в 40–100 раз выше риск развития злокачественных опухолей, особенно лимфоидных опухолей (риск развития лимфом выше в 100–250 раз), по отношению к общему населению. По данным, риск развития лимфом non-Hodgkin (диффузной В-клеточной лимфомы) у больных атаксией телеангиэктазией составляет 10%.

Синдром гипоплазии хрящей и волос представляет собой наследственную (тип наследования – аутосомно-рецессивный) рибосомопатию, характеризующуюся коротким ростом (дwarfизмом) и другими аномалиями скелета (короткими конечностями), редкими волосами (гипотрихозом) и иммунной недостаточностью, которая приводит к рецидивирующим инфекциям. Данный синдром развивается в результате мутации в гене *RRMP* (9p13.3), который кодирует митохондриальную часть РНК-процессирующей эндонуклеазы (см. глава 2).

Больные синдромом гипоплазии хрящей и волос имеют также слабую иммунную систему. Больные часто испытывают респираторные инфекции, инфекции ушей и синусов. Для упомянутых больных, особенно опасна ветряная оспа. Нередко наблюдаются также гастроинтестинальные заболевания (целиакция, болезнь Hirschsprung, анальный стеноз, атрезия пищевода). Больные синдромом гипоплазии хрящей и волос также имеют высокий риск развития БКР кожи, лейкомии и лимфомы.

Синдром *RAPADILINO* представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования аутосомно-рецессивный), признаки которых проявляются во многих частях тела (смотреть глава 38). Синдром *RAPADILINO* развивается в результате наследственных мутаций в гене *RCCQL4* (8q24.3). Один из каждых 75 000 людей страдают данной патологией.

Лица с синдромом *RAPADILINO* имеют выше риск развития остеосаркомы и лимфомы. У таких людей остеосаркома типично наблюдается в детстве и в подростковом возрасте, а лимфома – в молодом возрасте. Следует отметить, что, по сравнению с остеосаркомой, лимфомы при синдроме *RAPADILINO* наблюдаются чаще.

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *RBI* (3q14.2). Следует отметить, что только 10–20% больных наследственной ретинобластомой имеют семейный анамнез, в остальных случаях наследственные мутации в упомянутом гене происходят *de novo*. Ген *RBI* является геном опухолевой супрессии и в норме регулирует деление и рост клеток сетчатого слоя (см. глава 44). У лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе очень высок риск (почти у 70% больных) развития



КТ картина билиateralной подмышечной и медиастинальной лимфаденопатии (благодаря В-клеточной лимфоме) у 11-летней девочки с наследственной гомозиготной мутацией (с.3244 3244insG, p.His1082fs) в гене *A1M*. Данная гомозиготная мутация была обнаружена также у ее двух родственников. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Moflag E. et al. *Immunogenetics*, 2017, 69: 415–419.

Синдром гипоплазии хрящей и волос представляет собой первичную иммунную недостаточность с нарушением клеточного иммунитета у >85% больных. Данный синдром также является расстройством, ассоциирующимся с высоким риском развития злокачественных опухолей, особенно В-клеточной лимфомы non-Hodgkin и БКР кожи. Есть данные о том, что стандартизованное отношение заболеваемости (*SI/standardised incidence rate*) лимфомой non-Hodgkin составляет 90 (CI 39–190), БКР кожи – 33 (CI 16–61) при данном расстройстве (согласно данным Taskiran M. et al., 2008).

Наследственные гомозиготные мутации в гене *RCCQL4* вызывают также синдром *Rothmund-Thomson* и синдром *Baller-Gerold* помимо синдрома *RAPADILINO*. В отличие от двух других расстройств, синдром *Baller-Gerold* не ассоциируется с высоким риском развития злокачественных новообразований и является редчайшим из всех трех. Существует также мнение о том, что все три синдрома являются разными фенотипами одного и того же наследственного расстройства.

Вторичные опухоли у больных ретинобластомой развиваются спустя несколько десятилетий после лечения ретинобластомы. Лимфома у соответствующих больных, как правило, развивается приблизительно на десятилетие раньше, чем остеосаркома и хондросаркома. Следует отметить, что саркомы являются самой распространенной опухолью у больных, имеющих в анамнезе ретинобластому, и, в отличие от лимфомы, они в основном развиваются в области, подвергшейся радиотерапии при лечении ретинобластомы.

в течение жизни других злокачественных опухолей мезенхимального, в основном саркомы костей и саркомы мягких тканей) и эпителиального происхождения, а также меланомы и лимфом. Следует отметить, что у больных наследственными мутациями в гене *RBI* риск развития лимфом non-Hodgkin выше спустя несколько лет после лечения ретинобластомы. Следует отметить, что по сравнению с риском развития сарком (мягких тканей или костей) риск развития лимфом многократно ниже у лиц с наследственной ретинобластомой в анамнезе.

Наследственные мутации в гене *CHNK2* (22q12.1) характеризуются развитием различных злокачественных опухолей: рака молочной железы (в том числе у мужчин), толстого кишечника, предстательной железы, а также рака щитовидной железы, яичника и почки (тип наследования аутосомно-доминантный). Указанный ген является важным компонентом в восстановлении дефектов в ДНК. Специфическая мутация (1100delC) в данном гене наблюдается у 0,5–1,5% светложкожих людей. Данное наследственное расстройство ассоциируется с повышением риска для солидных злокачественных опухолей (рака молочной железы, рака толстого кишечника, рака предстательной железы) и несолидных. Риск развития лимфомы non-Hodgkin тоже повышается при данном генетическом расстройстве.

Синдром неймегенского повреждения (Nijmegen breakage syndrome) развивается в результате наследственных мутаций в гене *NBS1* (8q21.3) и представляет собой аутосомно-рецессивное генетическое расстройство, которое характеризуется хромосомной неустойчивостью и гиперчувствительностью к воздействию радиации (см. главы 21, 37). И хотя гетерозиготные мутации в данном гене не проявляют никаких клинических признаков, они ассоциируются с наиболее высоким риском развития определенных злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак предстательной железы, лимфобластную лейкемию, медуллобластому, рабдомиосаркому (перинальной области). Риск наиболее высок для non-Hodgkin лимфомы (диффузной В-клеточной лимфомы) и лимфомы Hodgkin. Есть данные о том, что у 40% больных данным синдромом лимфома развивается в первые два десятилетия жизни.

Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития лимфом non-Hodgkin

- иммунодефицитное состояние
- трансплантация органа в анамнезе
- прием иммуномодуляторов и анти-TNF терапия по поводу аутоиммунных заболеваний
- лимфомы non-Hodgkin в семейном анамнезе
- злокачественные опухоли в анамнезе

Наследственная мутация в гене *CHNK2* характеризуется умеренной восприимчивостью к множественным злокачественным опухолям. Мутации различного характера: миссенс-мутация (1157T) и делеция (1100delC 5195bp) в данном гене, которые характеризуются заменой аминокислоты в белке (CHNK2) и его усечением, соответственно, ассоциируются с развитием множественных злокачественных заболеваний. CHNK2 относится к семейству протеинов CDS1 и группы серин-треониновых протеинкиназ и является супрессором опухолевого роста. Белок CHNK2 остро активируется путем фосфорилирования в ответ на повреждение ДНК и в активной форме стимулирует CDS25C фосфатазу, тем самым предотвращает запуск вступления в митоз. По данным определенных случаев синдрома Li-Fraumeni, тоже связаны с мутациями в гене *CHNK2*.

У лиц с синдромом неймегенского повреждения риск развития злокачественных опухолей выше в 50 раз, риск развития лимфом – в 250 раз. Риск повышается для обоих вариантов лимфомы – как Т-клеточных, так и В-клеточных, но В-клеточные лимфомы наблюдаются чаще. Лимфома у больных синдромом неймегенского повреждения обнаруживается в возрасте 1–34 лет, но чаще – в возрасте до 15 лет. Больные данным синдромом трудно переносят радиотерапию и химиотерапию, из-за чего уменьшают дозу при лечении лимфомы, что отражается на эффекте.

По данным Denigra E. et al. (2017), у 11 (31,4%) из 35 больных синдромом неймегенского повреждения развилась лимфома (диффузная В-клеточная лимфома – у 10, лимфома Burkitt – у одного). Т-клеточная лимфома – у 4 больных в возрасте 2–38 лет (в среднем 6 лет).

- системная красная волчанка в анамнезе
- отсутствие деторождения
- прием гормонозаместительной терапии в анамнезе
- прием оральных контрацептивных препаратов в анамнезе
- избыточная масса тела
- высокий рост
- работа парикмахера в анамнезе
- трансфузия крови в анамнезе
- интенсивное и длительное подвержение воздействию ультрафиолетового излучения в анамнезе

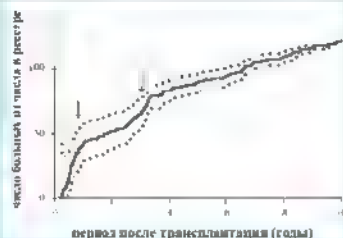
Иммунодефицитное состояние (первичное или вторичное) сильно ассоциируются с повышением риска развития лимфом non-Hodgkin. Первичное иммунодефицитное состояние в 12-25% случаев ассоциируется с развитием злокачественных опухолей, и среди них лимфомы non-Hodgkin доминируют. Лимфомы non-Hodgkin при иммунодефицитных состояниях часто ассоциируются с EBV-инфекцией, в основном бывают высокой градации и имеют склонность развиваться в экстра nodальных локализациях.

У лиц, перенесших пересадку органов, риск развития лимфом non-Hodgkin в 10-70 раз выше, в зависимости от органа, который подвергается пересадке, а также от разновидности, уровня и продолжительности иммуносупрессии. Реципиенты сердца получают наивысшую дозу иммуносупрессантов, благодаря чему риск развития лимфом non-Hodgkin наивысший у больных после пересадки сердца. В целом, у 5% реципиентов сердца развиваются лимфомы non-Hodgkin в течение их жизни.

Прием иммуномодуляторов и анти-TNF препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника (при болезни Crohn и язвенном колите) или других аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, красной волчанке и т.д.) ассоциируется с повышением риска развития лимфом non-Hodgkin в 3-4 раза. Повышение риска лимфомы у больных воспалительным заболеванием кишечника объясняется не особенностью заболевания, в применении вышеуказанных препаратов. Несмотря на это, не исключается, что воспалительная активность аутоиммунного процесса может иметь прямую связь с лимфомагенезом.

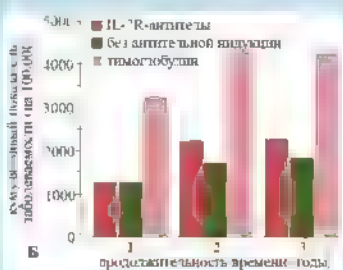
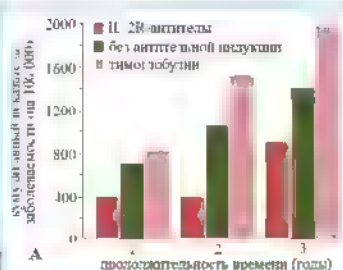
Лимфомы non-Hodgkin, или гематологические злокачественные заболевания в семейном анамнезе, ассоциируются с высоким риском развития лимфом non-Hodgkin.

У лиц, имеющих лимфому Hodgkin, лейкоз, рак предстательной железы, рак головы и шеи в анамнезе, риск развития лимфом non-Hodgkin выше. Это, скорее всего, является последствием проведенной терапии или отражением общих этиологических факторов.



Период времени между трансплантацией солидного органа и диагнозом посттрансплантационных лимфоэпролиферативных заболеваний у 127 детей в реестре German Ped-PTLD (непрерывная линия - кривая Карлал-Мейер, пунктирные линии - 95% ДИ). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Mynarch M et al. Clin Dev Immunol 2013, Article ID 814973 (перевод с английского языка на русский выполнен автором).

Согласно результатам проведенных исследований, лимфома non-Hodgkin развивается у 6-7% больных, подвергшихся пересадке печени спустя в среднем 41 месяц после трансплантации.



Заболеваемость лимфомами non-Hodgkin после пересадки сердца (А) и легких (Б) в зависимости от варианта антителительной индукции. Согласно данным Opelz G. (2006)

По данным, у лиц с системной красной волчанкой риск развития лимфом попу-Hodgkin выше в несколько раз. Не исключается, что это связано с иммуносупрессивной терапией, проведенной при системной красной волчанке.

Риск развития фолликулярной лимфомы выше у нерожавших женщин. Риск развития фолликулярной лимфомы на 12% ниже на каждый случай беременности.

Риск развития лимфом попу-Hodgkin примерно на 25% выше у женщин, принимающих гормонозаместительную терапию в возрасте старше 50 лет.

Риск развития фолликулярной лимфомы примерно на 50% выше у женщин, принимавших оральные контрацептивные препараты с 22 лет и старше. Возможно, этот риск ограничивается теми женщинами, которые применяли данные препараты до середины 1970 гг., так как в указанное время доза контрацептивных препаратов была выше, чем в настоящее время. Другие варианты лимфом не ассоциируются с приемом данных препаратов.

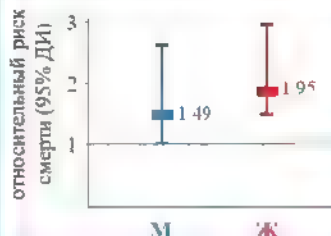
У лиц с избыточной массой тела или с ожирением (с ИМТ 29 кг/м² и больше) риск развития диффузной В-гигантоклеточной лимфомы примерно на 15% выше.

Риск развития лимфомы Burkitt в 2,2 раза выше у людей высокого роста моложе 50 лет по отношению к людям низкого роста.

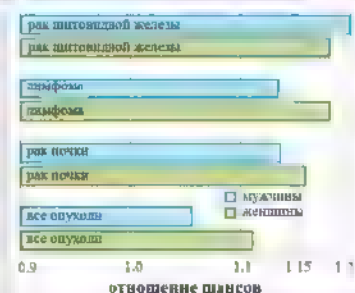
По данным, работа парикмахера ассоциируется с высоким риском развития лимфом попу-Hodgkin в связи с интенсивным контактом с краской для волос, так как краски содержат мутагенные и канцерогенные вещества, согласно результатам исследований, проведенных на животных. По данным, риск также выше в 2 раза у лиц, применявших краску для волос более 25 лет.

По данным, риск развития лимфом попу-Hodgkin примерно в 2 раза выше у лиц, имеющих трансфузию крови в анамнезе. Упомянутый риск объясняется заражением вирусами, играющими роль в развитии лимфом или трансфузия-индуцированной иммуносупрессией.

У людей, подвергающихся интенсивному и длительному воздействию ультрафиолетового излучения, риск развития лимфом попу-Hodgkin в 2-3 раза выше, в отличие от лимфомы Hodgkin. Риск особенно сильно повышается у женщин европеоидной расы. Данные ассоциации также подтверждают факты о том, что в последние годы в США заболеваемость лимфомами попу-Hodgkin повысилась параллельно с заболеваемостью раком кожи, особенно в солнечных регионах. Параллели также наблюдаются в годовой динамике упомянутых заболеваний. Не исключается, что упомянутые ассоциации и параллели связаны с иммуносупрессией, вызванной ультрафиолетовым излучением, так как иммуносупрессия, вызванная иммунодепрессантами после пересадки солидного органа, повышает риск развития обоих заболеваний примерно в 50-100 раз.



Риск смерти от лимфом попу-Hodgkin у мужчин (М) и женщин (Ж) в зависимости от ИМТ (>35 кг/м²) в США в 1982-1998 гг. Согласно данным Calle E.E. et al (2003)



Отношение шансов развития определенных злокачественных опухолей на каждые 5 см прироста в росте у корейских мужчин и женщин, соответственно. Согласно данным Choi Y.J. et al (2019)

Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития лимфом non-Hodgkin

- употребление достаточного количества свежих овощей и фруктов
- прием статинов
- болезнь Parkinson

По данным, риск развития диффузной В-клеточной крупноклеточной и фолликулярной лимфом ниже у лиц, употребляющих достаточное количество свежих овощей и фруктов

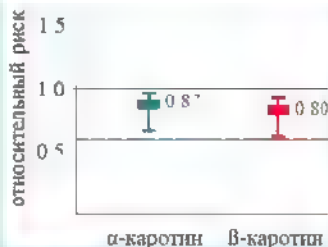
По данным, прием статинов, которые являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А), ассоциируется со снижением риска развития лимфом non-Hodgkin (особенно В-клеточных лимфом)

По данным, у лиц болезнью Parkinson риск развития лимфом non-Hodgkin низкая

Пути снижения риска развития лимфом non-Hodgkin

Малую часть (6%) случаев лимфом non-Hodgkin можно предотвратить. Нижеследующими мерами можно предотвратить случаи лимфом, связанные с факторами окружающей среды и образом жизни

- соблюдением мер, которые способны предотвратить заражение HIV, можно снизить риск развития лимфом non-Hodgkin, так как инфекция HIV повышает риск развития данных лимфом до 200 раз,
- предотвращение распространения инфекции HTLV-1 в эндемических регионах (в Японии, странах Карибского бассейна) может снизить количество случаев лимфом non-Hodgkin, ассоциированных с данной инфекцией,
- антибиотикотерапия в случаях обнаружения *H. pylori* может снизить риск развития лимфомы MALT желудка,
- здоровое, сбалансированное питание, ежедневное потребление свежих продуктов в достаточном количестве может снизить риск развития лимфом



Изображение иллюстрирующее снижение риска лимфом non-Hodgkin у лиц, принимающих каротиноиды. Согласно данным Chen F et al. (2017)

ГЛАВА

44

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Показатель заболеваемости детскими злокачественными заболеваниями в США составляет 12,5 новых случая на 100 000 населения в год (в Нигерии – 15,5 случаев). В Европе наблюдается ежегодный прирост на 1,0–1,4% в заболеваемости данных заболеваний. Примерно 60% случаев детских злокачественных заболеваний приходится на долю лейкемии (25–30%), злокачественных опухолей центральной нервной системы (17–26%), лимфом и других ретикулоэндотелиальных неоплазм (16%).

Негематологические экстракраниальные опухоли в детском возрасте составляют группу солидных злокачественных опухолей у детей. Данная группа злокачественных новообразований составляет примерно 40% всех злокачественных опухолей у детей и, следовательно, 4% всех злокачественных опухолей в целом. Большинство солидных опухолей у детей берет свое начало в процессе органогенеза во внутриутробном периоде. Примерно каждый из каждых 750 детей имеет риск развития солидных злокачественных опухолей до 20 лет своей жизни.

Около половины случаев солидных злокачественных опухолей у детей составляют нейробластома, опухоль Wilms, рабдомиосаркома, ретинобластома, герминативные опухоли, гепатобластома, которые характерны для детского возраста. Из-за того, что остальные солидные опухоли (карциномы, меланомы, саркомы костей) обсуждались в предыдущих главах, целью данной главы является обсудить солидные опухоли, характерные в основном для детского возраста, которые не рассмотрены в предыдущих главах.

Факторы риска для развития солидных злокачественных опухолей у детей

Несмотря на то, что факторы, способствующие развитию солидных злокачественных опухолей в детском

Солидные злокачественные опухоли у детей берут свое начало из клеток всех трех зародышевых листков: энтодермы (гепатобластома, ГИСО детского возраста), мезодермы (рабдомиосаркома, остеосаркома) и эктодермы (нейробластома, ретинобластома).

Один из каждых 300 детей и подростков в возрасте до 20 лет имеет риск развития злокачественных заболеваний. Злокачественные заболевания составляют причину 8% случаев смерти в указанном возрасте. Данные заболевания занимают 1-е место среди причин смерти у детей в возрасте 1–4 года, 2-е место – в возрасте 5–14 лет.

Солидные злокачественные опухоли составляют приблизительно 40% всех злокачественных заболеваний в детском возрасте. В возрасте до 14 лет у к группе самых часто встречающихся солидных злокачественных опухолей относятся нейробластома (7–8%), опухоль Wilms (6–7%), рабдомиосаркома (3–4%), ретинобластома (1%), остеосаркома (1%), саркома Ewing (2%), гепатобластома (1%). Другие опухоли (карциномы, меланомы, герминативные опухоли и другие редкие злокачественные новообразования) составляют остальные части.

возрасте известны не полностью, в большинстве случаев данных опухолей важную роль играют факторы, связанные с образом жизни родителей и с окружающей средой. Тем не менее, известна роль нижеприведенных факторов в развитии упомянутых опухолей:

- *подвержение воздействию ионизирующей радиации в пре- и постнатальном периоде*
- *подвержение воздействию химических канцерогенов в пренатальном периоде*
- *подвержение воздействию вирусов в постнатальном периоде*
- *курящие родители*

Подвержение воздействию ионизирующей радиации в пре- и постнатальном периоде (при рентгенологическом обследовании матери при беременности, при обследовании на компьютерной томографии в постнатальном периоде, благодаря проживанию родителей вблизи станции ядерной промышленности, в связи с аварией на ядерных станциях) значительно повышает риск развития солидных злокачественных опухолей у детей.

Подвержение воздействию химических канцерогенов матери при беременности повышает риск развития солидных злокачественных опухолей у детей.

Заражение HPV высокого риска (HPV16, HPV18) после рождения может стать причиной ретинобластомы, так как E7 протеин HPV высокого риска инактивирует RB1 протеин, который функционирует как протеин супрессии ретинобластомы. Как известно, E6 протеин HPV высокого риска инактивирует протеин p53, что может способствовать развитию некоторых злокачественных эпителиальных опухолей – рака анального канала, шейки матки, вульвы, пениса, ротоглотки. Следует отметить, что в большинстве случаев HPV высокого риска удаляется из организма самостоятельно, не требуя никакого специфического лечения.

Курящие родители классифицируются МАИЗО как одна из причин развития солидных злокачественных опухолей у детей. Риск гепатобластомы в 5 раз выше у детей, оба родителя которых курили до зачатия.

Следует отметить, что неизвестна ассоциация между рабдомиосаркомой и факторами окружающей среды. Тем не менее, подвержение воздействию радиоактивного излучения и потребление родителями марихуаны или кокаина считается одной из возможных причин данной опухоли.

Заболевания и патологии, способствующие развитию солидных злокачественных опухолей у детей

Не известны

Нейробластома представляет собой самую распространенную экстракраниальную злокачественную солидную опухоль у детей. Заболеваемость составляет 8-10 новых случаев на 1 000 000 детей в год в возрасте до 15 лет. Примерно 8% случаев всех солидных злокачественных заболеваний у детей приходится на долю нейробластомы. Заболеваемость значительно выше в странах Европы и Северной Америки и ниже в странах Азии, Африки и Латинской Америки. Заболеваемость нейробластомой на 20% выше у мальчиков по отношению к девочкам (соответственно 1:2 и 1:4). 40% случаев данной опухоли наблюдается в возрасте младше 1 года, 35% – в возрасте 1-2 лет, 25% – в возрасте старше 2 лет.

Согласно данным ВОЗ, пренатальное и постнатальное подвержение воздействию химических канцерогенов (пестицидов, красок, растворителей и т.д.) может способствовать развитию опухолей ЦНС, кости, почки, острой миелонной лейкомии, лимфомы Hodgkin, герминативных опухолей опухолей печени, курящие родители – нейробластомы, острой миелонной лейкомии, острой лимфобластной лейкомии.

Опухоль Wilms представляет собой одно из самых распространенных солидных злокачественных новообразований у детей. Заболеваемость данной опухолью составляет примерно 3-5 случаев на 1 000 000 детей в возрасте до 15 лет. Средний возраст, в котором обнаруживается опухоль Wilms, составляет примерно 3,5 года. В 7-10% случаев обе почки повреждаются синхронно или метастазно одна за другой, в 10% случаев опухоль бывает односторонне множественная. Есть данные о том, что до 1% случаев опухоль Wilms ассоциируется с наследственными синдромами (есть данные о том, что существуют 50 таких синдромов). Заболеваемость опухолью Wilms выше в Африке, ниже в Восточной Азии (соответственно, 10 и 3-4 случая на 1 000 000 детей). Данная опухоль немного чаще у девочек по сравнению с мальчиками (соответственно 1:0,9). Для билатеральных случаев данное соотношение составляет 1:0,6.

Наследственные расстройства, ассоциирующиеся с развитием солидных злокачественных опухолей у детей

Несмотря на доминантное противоположное мнение в медицинских кругах, всего 10% случаев солидных злокачественных опухолей у детей ассоциируются с наследственно-генетическими мутациями

- наследственные мутации в гене *ALK*
- наследственные мутации в гене *RHOX2B*
- синдром *Sotos*
- синдром *Turner*
- синдром семейной плевропульмонарной бластомы
- синдром *Denys-Drash*
- синдром *WAGR*
- синдром *Kabuki*
- синдром *Simpson-Golabi Behmel*
- синдром *Perlman*
- нанизм *MULIBREY*
- синдром мозаичной гестрой анеуплоидии,
- синдром *Bloom*
- анемия *Fanconi*
- синдром *Edwards*
- синдром *Patau*
- синдром гиперпаратиреоидизма с опухолью челюсти
- синдром *Li-Fraumeni*
- синдром *Beckwith-Wiedemann*
- нейрофиброматоз *1 типа*
- синдром *Costello*
- синдром *Noonan*
- синдром *Noonan* с лентигиозом
- кардиофациокутанный синдром
- наследственная ретинобластома
- синдром *Klinefelter*
- синдром семейного аденоматозного полипоза
- синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли

Наследственные мутации в гене *ALK* (2p23.2-p23.1)

характеризуются высоким риском развития семейной нейробластомы (тип наследования аутосомно-доминантный). В онкологический спектр данного наследственного расстройства входят также ганглионевробластома и ганглионеврома. Данный ген кодирует протеин, называемый *ALK*-рецептор тирозин-киназы, который является членом группы рецепторов тирозин-киназы. Рецепторы тирозин-киназы участвуют в трансдукции экстрацеллюлярных сигналов в ядро клеток. Упомянутый сигнальный путь очень важен для пролиферации и дифференциации клеток. Результатом самой частой мутации в клетках нейробластомы является замещение аргинина глутамином в позиции

Рабдомиосаркома является одной из самых распространенных солидных злокачественных опухолей у детей и крайне редкой опухолью у взрослых. Рабдомиосаркома представляет собой самую частую саркому мягких тканей у детей (53% всех случаев). Показатель заболеваемости составляет 6 новых случаев на 1 000 000 детей до 15 лет в год. Примерно 87% случаев рабдомиосаркомы наблюдается у детей младше 15 лет, остальные в возрасте 15-21 года. Возраст пика заболеваемости различен среди мальчиков и девочек, так как у мальчиков пик заболеваемости наблюдается в возрасте 3-4 лет, у девочек — 1-2 лет. Данная опухоль может развиваться в любых органах, но чаще всего (в 40% всех случаев) наблюдается в анатомических структурах головы и шеи. В 25% случаев рабдомиосаркома развивается в органах генито-урinary системы.

Ретинобластома представляет собой редкую злокачественную опухоль, развивающуюся из сетчатой оболочки глаз, и в основном наблюдается у детей в возрасте младше 5 лет. У большинства больных поражается один глаз, но в 1/3 случаев поражаются оба глаза, что в большинстве случаев свидетельствует о том, что ретинобластома развилась в результате наследственно-генетических мутаций. Показатель заболеваемости ретинобластомой составляет 11 новых случаев на 1 000 000 детей младше 5 лет. Примерно 4% случаев всех злокачественных опухолей у детей приходится на долю ретинобластомы. Заболеваемость не ассоциируется с полом и этнической принадлежностью.

Несмотря на то, что гепатобластома представляет собой редкую злокачественную опухоль, она является самым частым злокачественным новообразованием печени (примерно 80% всех случаев) в детском возрасте. В год наблюдается примерно 15 новых случаев на 1 000 000 детей в возрасте 1 года. Гепатобластома в основном наблюдается у детей в возрасте младше 3 года. Примерно 1% случаев детских солидных злокачественных опухолей приходится на долю гепатобластомы.

1275(Arg1275Gln) Следует отметить, что в данный момент не известен уровень риска развития нейробластических опухолей в течение жизни больного с наследственными мутациями в гене *ALK*. В отличие от спорадических случаев нейробластомы, случаи нейробластомы, ассоциированные с данными мутациями, обнаруживаются в более раннем возрасте и могут наблюдаться множественно

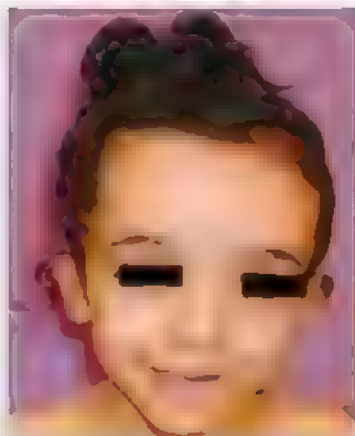
Наследственные мутации в гене *PNOX2B* (4p13) характеризуется высоким риском развития семейной нейробластомы (тип наследования – аутосомно-доминантный) Данный ген кодирует протеин *PNOX2B*, который развивает формацию нервных клеток и регулирует процесс дифференциации указанных клеток. Данный протеин активен в клетках, берущих свое начало от нейрального гребня, в том числе в клетках автономной нервной системы, от которых исходит нейробластома. Таким образом, дети с наследственными мутациями в гене *PNOX2B* имеют высокий риск развития нейробластомы

Синдром Sotos развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *NSDI* (5q35.3) и характеризуется характерными фациальными чертами, быстрым ростом в детстве, задержкой умственного развития и двигательной способности. Ген *NSDI* кодирует протеин, который действует как гистон-метилтрансферазы Гистон-метилтрансферазы, привязываясь к ДНК, придают хромосомам их характерные формы. Передавая гистонам метильные группы, гистон-метилтрансферазы регулируют включение или выключение активности определенных генов, которые в норме вовлечены в процесс развития и роста. Причиной синдрома Sotos примерно в 90% случаев являются мутации в гене *NSDI* (обнаружено более 380 разных мутаций при данном синдроме). 95% случаев синдрома Sotos наблюдается у детей без данного расстройства в семейном анамнезе, другими словами, указанный синдром в основном развивается благодаря *de novo* мутациям в гене *NSDI* Недавно были обнаружены мутации в гене *NFIX* (*Nuclear Factor 1, min X*) на 19-й хромосоме (19p13.13) у 5 больных с синдромом Sotos (*синдром Sotos 2*)

Характерные фациальные черты включают в себя длинное, узкое лицо, высокий лоб, окулярный гипертелоризм, красные щеки, маленький острый подбородок, вниз направленный наружный угол глаза. Фациальные черты особенно заметны в детстве. Дети с данным синдромом выделяются большой головой, растут очень быстро и имеют высокий рост в сравнении с братьями, сестрами и ровесниками. Темп роста особенно выше в первые 3-4 года жизни, и такие дети ростом и весом соответствуют детям старше на 2-3 года. Темп роста в более взрослом периоде в пределах нормы. Рост во взрослом возрасте у людей с синдромом Sotos выше среднего роста по сравнению с общим населе-



MRT картина двусторонней супраренальной нейробластомы у 10-месячного мальчика с наследственной гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *PNOX2B* Хромосомный анализ опухолевой ткани выявил потерю другого аллеля гена *PNOX2B* вместе с коротким плечом соответствующей хромосомы (4p). С разрешения Spandidos Publications. Krola C et al *Int J Oncol*, 2008, 32: 575-583



11-месячный ребенок с синдромом Sotos и с характерными фациальными чертами. У ребенка широкий лоб, вниз направленный наружный угол глаза, гипертелоризм, заостренная нижняя челюсть. У ребенка также большие руки и ноги и была обнаружена поликистозная болезнь почек. Доступно по лицензии СС BY 4.0 Shkaim-Zemer V et al. *J Clin Case Rep*, 2015, 5 (10): 612-613

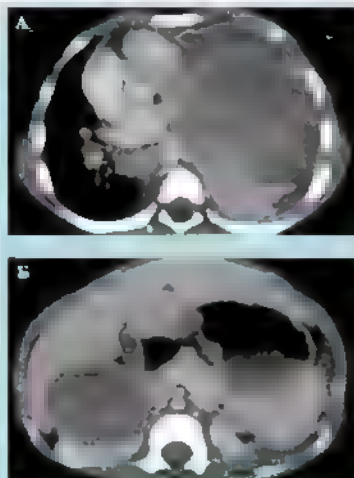
нием (у мужчин и у женщин в целом). У больных синдромом Sotos также могут наблюдаться сколиоз, сердечные и почечные дефекты, нарушение слуха и зрения. У больных синдромом Sotos нередко (в 3% случаев) развиваются злокачественные опухоли, особенно в детском возрасте. У детей с данным синдромом особенно часто наблюдается нейробластома, пресакральная ганглиома, сакрококцигеальная тератома, мелкоклеточный рак, миелоидная лейкемия.

Синдром Turner является врожденным расстройством, связанным с дефектом (частичной делецией) или отсутствием одной X-хромосомы (соответственно, 46,X,del(Xp и 45,X0), который затрагивает женский пол (см., глава 23). Половина случаев данного синдрома характеризуется X-моносомией (наличием одной X-хромосомы). Синдром Turner с 45,X0 кариотипом иногда также называют *синдромом яичника-короткого роста*. Иногда при синдроме Turner хромосомные изменения существуют не во всех, а в некоторых клетках, что называется хромосомным мозаицизмом (*мозаичный синдром Turner*). Примерно одна из 2 500 новорожденных девочек рождается с синдромом Turner, хотя это еще чаще среди случаев беременности, так как большинство случаев беременности с данным синдромом заканчивается выкидышем или мертворождением. Большинство случаев синдрома Turner не передается наследственно. Синдром Turner, характеризующийся парциальной делецией X-хромосомы или X-моносомией, может передаваться последующим поколениям. Считается, что потеря функции гена *SHOX* (Xp22.33) является причиной короткого роста, который характерен для синдрома Turner.

Синдром Turner характеризуется коротким ростом, что замечается к возрасту 5 лет. Ранняя потеря функции яичников также является одной из часто наблюдаемых манифестаций синдрома. Вначале яичники развиваются нормально, но ооциты умирают преждевременно и большинство ткани яичников дегенерирует до рождения. Много девочек с данным синдромом не подвергаются половому созреванию без гормональной терапии и большинство не способно зачать. Небольшая часть девушек с данным синдромом сохраняют нормальную функцию яичников в подростковом периоде. Больные синдромом Turner иногда имеют избыточную кожную складку на шее (крыловидная шея *webbed neck*), низкий рост волос в задней части шеи, отечность (лимфедему) в руках и ногах, дефекты скелета и почечные проблемы, пороки сердца (коарктацию аорты, дефекты аортального клапана). Осложнения, связанные с врожденными дефектами сердца, могут угрожать жизни. Большинство девочек с данным синдромом имеют нормальные умственные способности, редко могут наблюдаться неспособность невербального обучения и поведенческие проблемы. Больные синдромом Turner имеют высокий риск развития нейробластомы и гонадобластомы.



16-летняя девочка с синдромом Turner (рост – 133 см). У больной характерные для синдрома Turner признаки – крыловидная шея, кубитус вальгус (*cubitus valgus*), низкий рост волос на затылке, широко расставленные соски, отсутствие волос на лобке и в подмышках, деформация грудной клетки. При УЗИ были выявлены инфантильная матка, яичники в виде провилок. У больной хромосомный мозаицизм 45,X0 (в основном), 46,XX (редко). Доступно по лицензии CC BY 4.0 Ramamurthy S et al *Ind J Clin Anat Physiol*, 2018, 5 (1): 145–149.



КТ картина левосторонней бронхопульмонарной бластомы (А) и правосторонней опухоли Wilms (Б) у 3-летней больной синдромом DICER1. У больной наследственная гетерозиготная мутация в гене *DICER1*. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Abbo O, et al *World J Surg Oncol*, 2018, 16: 164–167.

Синдром семейной плевропульмонарной бластомы (синдром DICER1) развивается в результате наследственных мутаций в гене *DICER1* (14q32.13) и характеризуется предрасположенностью к некоторым видам солидных злокачественных опухолей (тип наследования – аутосомно-доминантный) у детей, особенно к *плевропульмонарной бластоме*. Данный ген кодирует протеин DICER1, который, прикрепляясь к информационной РНК, блокирует синтез соответствующего протеина. Таким образом, протеин DICER1 участвует в экспрессии генов и, следовательно, вовлекается в некоторые процессы, включая деление, рост и дифференциацию клеток. Несмотря на то, что синдром DICER1 встречается очень редко, в 80% случаев соответствующие дети имеют семейный анамнез, в 20% случаев синдром появляется в результате *de novo* мутаций. Плевропульмонарная бластома представляет собой самую распространенную опухоль при синдроме DICER1. Примерно 70% случаев плевропульмонарной бластомы развиваются благодаря мутациям в гене *DICER1*. Плевропульмонарная бластома в основном диагностируется сразу после рождения или в первые месяцы жизни и редко наблюдается после 7 лет. У детей с данным синдромом нередко развиваются также кистозная нефрома, опухоль Wilms, опухоли стромы полового тяжа яичников, эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря и шейки матки, редко – рак щитовидной железы, бластома гипофиза, назальная хондромезенхимальная гамартома.

Синдром Denis-Drash развивается в результате наследственных мутаций в гене *WT1* (11p13) и характеризуется расстройствами почек и половых органов. Тип наследования данного синдрома – аутосомно-доминантный. Ген *WT1* кодирует протеин WT1, который регулирует активность определенных генов, привязываясь к специфическим регионам ДНК. На основании указанной активности протеин WT1 называется транскрипционным фактором (или фактором транскрипции). Протеин WT1 играет важную роль в развитии почек и гонад. Таким образом, при мутациях гена *WT1* продуцируемый аномальный протеин WT1 не может регулировать упомянутые гены, что приводит к расстройству в развитии почек и репродуктивных органов. Распространенность данного синдрома точно не известна, в литературе описано примерно 150 случаев синдрома Denis-Drash.

У детей с синдромом Denis-Drash с первых же месяцев жизни начинается развиваться гломерулосклероз, который приводит к почечной недостаточности. Примерно 90% больных имеют риск для развития опухоли Wilms, иногда двусторонней. Опухоль Wilms при синдроме Denis-Drash обнаруживается в более раннем периоде жизни (в среднем, в возрасте 18-ти месяцев, тогда как спорадическая опухоль Wilms диагностируется в возрасте, в среднем, 44-х месяцев).

Плевропульмональная бластома является редкой опухолью и встречается у детей. Различают 3 патологических типа данной опухоли. *тип 1* – чисто кистозная опухоль, *тип 2* – смешанная – опухоль с кистозным и солидным компонентами, *тип 3* – чисто солидная опухоль. Прогноз при 1 типе благоприятный, при 2 и 3 типах – агрессивный.

Наследственные мутации в гене *WT1* способствуют развитию также синдрома Fraser, признаки которого совпадают с признаками при синдроме Denis-Drash. Несмотря на то, что фенотипически оба синдрома похожи, причинами упомянутых синдромов являются разные мутации в гене *WT1*. Так, мутации, ассоциирующиеся с синдромом Fraser, характеризуются срывом сплайсинг-сайта в интроне 9, а мутации, ассоциирующиеся с синдромом Denis-Drash, происходят в регионе, кодирующем цинковые пальцы (существующие в протеине WT1 четыре цинковых пальца обеспечивают связывание протеина WT1 с ДНК). Поэтому, в отличие от синдрома Denis-Drash, при котором продуцируется нефункционирующий протеин WT1, при синдроме Fraser продуцируется нормальный протеин WT1, только с изменением соотношений KTS-положительных и негативных изоформ (в норме данное соотношение составляет 2:1, а при данном синдроме – 1:2). Несмотря на то, что расстройства в развитии половых органов одинаковы при обоих синдромах, нефропатия при синдроме Fraser носит фокальный сегментарный характер, тогда как при синдроме Denis-Drash развивается диффузный мезангиальный склероз. Поэтому, несмотря на то, что нефропатия при синдроме Fraser непременно приводит к терминальной стадии болезни почек в позднем детстве, при синдроме Denis-Drash данное осложнение происходит в возрасте 3 лет. В итоге, в отличие от синдрома Denis-Drash, синдром Fraser не представляет высокий риск для развития опухоли Wilms, но характеризуется высоким риском развития гонадобластомы.

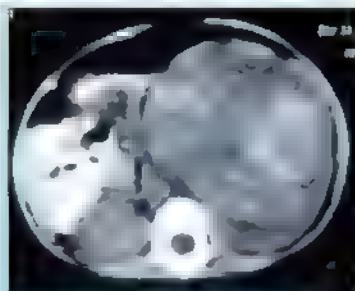
Риск развития опухоли Wilms также выше у лиц с наследственными мутациями в гене *BRCA2*.

Несмотря на то, что больные синдромом Denis-Drash имеют типичный мужской набор хромосом (46,XY), у них наблюдается гонадальная дисгенезия (псевдогермафродитизм), при которой наружные половые органы неясны (то ли мужские, то ли женские) или выглядят как женские. Больные также имеют крипторхизм и биологически бесплодны.

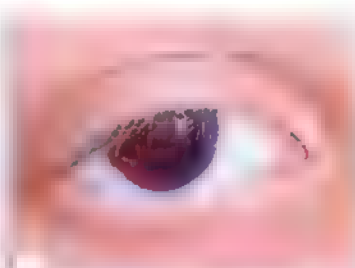
Синдром WAGR характеризуется опухолью Wilms, аниридией, генитоуринарными аномалиями и интеллектуальной неспособностью (*Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and intellectual disability*). Интеллектуальную неспособность раньше описывали как умственную отсталость (*mental retardation*).

Распространенность данного расстройства составляет 2 случая на 1.000.000 населения. Причиной синдрома WAGR является делеция генетического материала в коротком плече хромосомы 11, при которой теряются некоторые соседние гены. В данном участке в норме находятся гены *WT1* (11p13), *PAX6* (11p13) и *BDNF* (11p14.1). Делеция гена *WT1* ответственна в развитии опухоли Wilms и генитоуринарных аномалий, *PAX6* – в появлении аниридии. Ген *BDNF* активен в клетках мозга и кодирует протеин BDNF (*brain development neurotrophic factor*), который участвует в росте и дифференциации нервных клеток. Протеин BDNF также вовлекается в регулирование питания и массы тела, так как в центрах мозга, которые контролируют питание, массу тела, находится протеин BDNF. Считается, что делеция гена *BDNF* ответственна в развитии детского ожирения при синдроме WAGR (см. далее).

Примерно 45-60% больных данным генетическим расстройством имеют риск развития опухоли Wilms в детстве, очень редко – во взрослом возрасте. Примерно 0,7-0,8% случаев опухоли Wilms связано с синдромом WAGR. Большинство больных данным синдромом демонстрирует аниридию, благодаря чему снижается острота зрения и больные испытывают фотобобию. Аниридия представляет собой первую заметную манифестацию синдрома. Соответствующие больные склонны развивать также другие глазные проблемы – катаракту, глаукому, ястизм. Примерно треть случаев аниридии связана с синдромом WAGR. Генитоуринарные аномалии в основном наблюдаются у мальчиков и чаще всего в виде крипторхизма. Приблизительно 40% больных страдают от почечной недостаточности к возрасту 20 лет. Женщины могут иметь нефункционирующие яичники (яичники заменяются фиброзной тканью и превращаются в фиброзную массу – *streak gonads*) и сердцевиновую (двурогую) матку. К признакам синдрома WAGR относится также интеллектуальная неспособность. Соответствующие больные иногда демонстрируют также психиатрические проблемы – депрессию, тревожность, аутизм и др.



Левосторонняя опухоль Wilms у 30-месячного ребенка. У ребенка также постоянная протеинурия и гипертензия. У больного обнаружена классическая триада синдрома Denis-Drash – псевдогермафродитизм, мезангиальный ренальный склероз и опухоль Wilms. Карниотип в периферических лимфоцитах – 46,XY. Доступно по лицензии CC BY 3.0: Gupta S. et al. *J Case Rep*. 2016; 6 (3): 432-434.



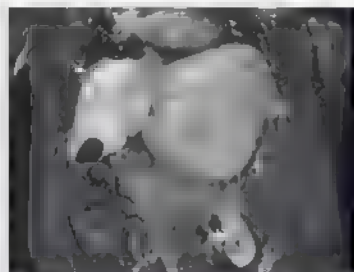
Двусторонняя аниридия у 8-летнего больного синдромом WAGR. Масса тела 39,5 кг в возрасте 8 лет (>97-го перцентиля). Острота зрения была нормальной, отсутствует нистагм. У больного аутизм, умственная отсталость, агрессивное поведение. Хромосомный анализ выявил делецию локуса 11p13-14. Доступно по лицензии CC BY 4.0: Ferreira M A T et al. *Arq Bras Oftalmol*. 2019; 82 (4): 336-338.

Иногда признаки синдрома WAGR включают в себя также детское ожирение, панкреатит и почечную недостаточность. В тех случаях, когда синдром WAGR сопровождается детским ожирением, расстройство называется *синдромом WAGR0*.

Синдром Kabuki (синдром Niikawa-Kuroki) представляет собой редкое наследственное расстройство, которое затрагивает многие части тела и развивается в результате наследственных мутаций в генах *KMT2D* (12q13.12) и *KDM6A* (Xp11.3). Указанные гены кодируют специфические энзимы (лизин-специфическую метилтрансферазу 2D и лизин-специфическую диметилазу 6A), которые действуют как гистон метилтрансфераза и гистон диметилаза, соответственно, и участвуют в модификации гистона, который является структурным протеином ДНК и придает хромосомам характерную форму. Тип наследования данного синдрома – аутосомно-доминантный или X-сцепленный, доминантный. Синдром Kabuki характеризуется характерным строением лица, аномалиями скелета, сердечными пороками, умственной отсталостью, реже микроцефалией, гипотонией, глазами и зубными проблемами, волчьей пастью. Дети с синдромом Kabuki могут развивать опухоль Wilms, нейробластому и гепатобластому, синовиальную саркому.

Синдром Simpson-Golabi-Behmel представляет собой редкое наследственное расстройство, которое развивается в результате наследственных мутаций в гене *GPC3* (Xq26.2). Тип наследования данного синдрома – X-сцепленный, рецессивный. Поэтому синдром Simpson-Golabi-Behmel наблюдается в основном у мужчин. У женщин с одной мутированной X-хромосомой могут не проявляться никакие манифестации или же наблюдаются легкие признаки синдрома. Данный синдром классифицируется как синдром чрезмерно быстрого роста и характеризуется характерными фациальными манифестациями и другими расстройствами во многих органах. Распространенность данного синдрома точно не известна, но в литературе описано как минимум 250 случаев.

Ген *GPC3* кодирует протеин глипикан 3. Данный протеин представляет собой один из некоторых глипиканов, которые имеют стебельный протеин, связанный с длинной молекулой сахара – цепью гепарансульфата. Глипиканы прикрепляются на наружной мембране стенки клеток и тем самым, связываясь с другими протеинами, вовлекаются в некоторые функциональные процессы (рост, деление) клеток и участвуют в развитии плода. Глипикан 3, взаимодействуя с другими протеинами, ингибирует *hedgehog сигнальный путь*, который является решающим для роста, пролиферации, специализации клеток в некоторых органах тела при развитии плода. Глипикан 3 также действует как супрессор опухолевого роста в определенных типах клеток.



Корональная МРТ-картина (постгадолиновое LAVA) множественных новообразований в печени у 15-летней больной синдромом Kabuki. Маленькие новообразования в правой доле – это аденомы печени, большое новообразование в левой доле – гепатоцеллюлярная карцинома, развившаяся из аденомы печени (подтверждено патогистологически). У больной в анамнезе коррекция септального дефекта и характерные для синдрома Kabuki черты лица. Генетический анализ выявил гетерозиготную мутацию (c8594dupC) в экзоне 31 гена *KMT2D*. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Timothy L.D. et al. *Case Rep Pediatr*, 2019, Article ID 7983824.



Ребенок с синдромом Simpson-Golabi-Behmel. У больного заметны фациальные черты, характерные для данного синдрома. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Тепопо J., et al. *Orphanet J Rare Diseases*, 2014, 9: 138-145.

Младенцы с данным синдромом рождаются с большим весом и ростом (макросомия) и продолжают расти обычным темпом. Больные имеют характерные черты лица, окулярный гипертелоризм, большой рот (макростомия), большой язык (макроглоссия), который имеют глубокую борозду в середине, большой нос с кончиком вверх, и аномалии неба. Черты лица оцениваются как грубые у старших детей и у взрослых. Манифестация синдрома Simpson-Golabi-Behmel охватывает также торакоабдоминальную область. Лица с данным синдромом могут иметь множественные соски молочных желез, диастазу в прямой мышце живота, пупочную и диафрагмальные грыжи. Кроме того, могут наблюдаться сердечные дефекты, аномалии почек, гепатоспленомегалия, аномалии в развитии желудочно-кишечного тракта и генитоуринарной системы, аномалии скелета.

Примерно у 10% больных детей синдромом Simpson-Golabi-Behmel развиваются солидные злокачественные опухоли, в основном опухоль Wilms и нейробластома, редко гепатобластома.

Синдром Perlman (PRLMNS) развивается в результате наследственных мутаций в гене *DIS3L2* (2q37.1) и характеризуется чрезмерно быстрым ростом, характерной фациальной манифестацией и другими расстройствами во многих органах. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Синдром в 2 раза чаще наблюдается у мужского пола.

Фациальная манифестация включает в себя низко посаженные уши, перевернутую V-образную верхнюю губу, выдающийся лоб, глубокие глаза, широкую и плоскую переносицу. Больные синдромом Perlman характеризуются неонатальной макросомией, чрезмерно быстрым ростом и висцеромегалией. Для данного синдрома характерны также почечные патологии (нефромегалия, гидронефроз), кардиомегалия, врожденные сердечные патологии (декстрапозиция сердца, септальный дефект и т.д.), скелетные аномалии и патологии центральной нервной системы. При данном синдроме часто наблюдается крипторхизм и задержка психомоторного развития. Синдром Perlman также характеризуется высокой неонатальной смертностью. Данный синдром ассоциируется с высоким риском развития Wilms.

Следует отметить, что синдром Perlman может подозреваться пренатально на основании наличия полигидромнии.

Нанизм *MULIBREY* (*MUScle-Liver-BRAin-EYE*) развивается в результате наследственных мутаций в гене *TRIM37* (17q22) и характеризуется коротким ростом, фациальным дисморфизмом, атрофией мышц, прогрессивной кардиомиопатией, констриктивным перикардитом, гепатомегалией, J-образным тюркским седлом радиологически, характерным желтым пятном в сетчатке глаз и неспособностью полового созревания. Тип наследования данного генети-



Макроглоссия с г-образной бороздой посередине у ребенка с синдромом Simpson-Golabi-Behmel. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Tanono J, et al. *Orphanet J Rare Diseases*, 2014; 9: 138-145

Синдром Perlman также называется синдромом гигантской почки, нефробластоматоза и фетального гигантизма и синдромом нефробластоматоза, фетального асцитизма, макростомии и опухоли Wilms, которые характеризуют основные проявления данного синдрома. Синдром Perlman характеризуется высокой (60-70%) фетальной или неонатальной смертностью. Несмотря на общие клинические проявления с другими синдромами гигантизма, некоторые характерные манифестации (низко посаженные уши, макросомия, перевернутая V-образная верхняя губа, открытый рот, выдающийся лоб, глубокие глаза, широкая и плоская переносица) могут помочь провести дифференциацию. На основании фетального гигантизма, макроцефалии (>90-го процентиля) и полигидрамниона диэнтоз может подозреваться даже пренатально. При синдроме Perlman характерна также гипогликемия благодаря гиперплазии островковых клеток поджелудочной железы, что тоже может играть роль при фетальном гигантизме.

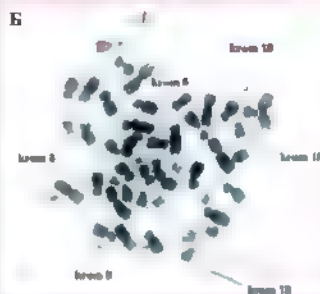
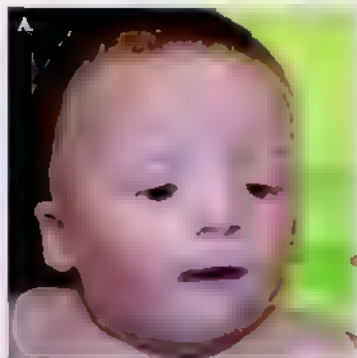
ческого расстройства – аутосомно-рецессивный. Гамартомы печени и фиброэпителиомы яичника также могут наблюдаться при данном генетическом расстройстве. У соответствующих больных нередко наблюдается гипоплазия эндокринных желез и инсулиновая резистентность с сахарным диабетом 2 типа. Ген *TRIM37* кодирует один из членов семьи *tripartite motif*, члены которого вовлекаются во многие клеточные функции, в том числе в структурирование развития и онкогенез. Протеин, который кодируется геном *TRIM37*, имеет активность E3 убиквитинлигазы. В литературе описано как минимум 130 случаев нанизма MULIBREY, 6 из которых (примерно 5%) – с опухолью Wilms.

Синдром мозаичной пестрой анеуплоидии представляет собой редкое наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный), которое характеризуется конституциональным мозаицизмом – потерей или приобретением целой хромосомы. Другими словами, при данном синдроме клетки тела имеют ненормальное количество хромосом (анеуплоидию) вместо 46 хромосом – больше (трисомия) или меньше (моносомия). При данном синдроме определенная часть клеток имеет нормальное количество хромосом, другие – анеуплоидию, что называется мозаицизмом. Характерно, что как минимум одна треть клеток тела имеет анеуплоидию. Выделяют 3 типа данного синдрома – тип 1, тип 2 и тип 3, которые различаются характерной клинической манифестацией. Биаллельная мутация в гене *BUB1B* (15q15.1), который кодирует *BUBR1* – основной компонент осевой митотической контрольной точки (данный протеин важен для разделения хромосом должным образом при делении клеток), является причиной синдрома мозаичной разнообразной анеуплоидии 1 типа (половины случаев данного генетического расстройства), *CEP57* (11q21) – 2 типа, *TRIP13* (5p15.33) – 3 типа. Последние гены кодируют протеины, которые участвуют при разделении хромосом во время митоза. Нет точных данных об уровне заболеваемости данным синдромом.

При синдроме мозаичной пестрой анеуплоидии внутриутробный рост значительно медленнее, чем нормальный темп роста плода. Темп роста остается медленным после рождения, благодаря чему дети с данным синдромом имеют маленький рост и микроцефалию. Кроме задержки развития, клинический спектр указанного синдрома включает в себя также мальформации ЦНС, врожденные дефекты сердца, катаракты и другие мальформации. Данное расстройство характеризуется высоким риском развития опухоли Wilms, рабдомиосаркомы и лейкемии.

Синдром Bloom (врожденная телеангиэктатическая эритема) представляет собой редкое (в литературе описано всего несколько тысяч случаев) наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-рецессивный) и ха-

Около 70% случаев нанизма MULIBREY обнаружено в Финляндии. Данный синдром характеризуется нарушением роста, характерными краниофациальными чертами (скандинафской треугольным лицом – высоким и широким лбом, низкой переносицей, телекантусом, окцифронтальной выпуклостью) и радиологическими чертами (тонкими длинными костями с толстым компактным веществом и узким костномозговым каналом, J-образным тюркским седлом), а также гепатомегалией. У детей с данным синдромом нередко наблюдается констриктивный перикардит (часто без известной причины) и как следствие, сердечная недостаточность. Больные нанизмом MULIBREY имеют своеобразный высокий голос.



Фациальный дисморфизм (А) у однодвойной девочки с мозаичной разнообразной анеуплоидией с двойной тетрасомией 8+18 (Б). Доступно по лицензии CC BY 2.0 Hough G. et al. *BMC Med Gen*, 2009, 10: 42-47 (кром – хромосома).

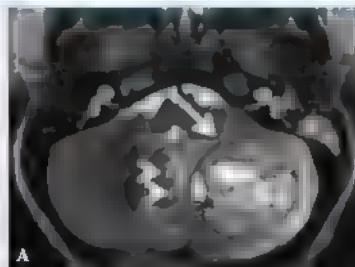
характеризуется низким ростом (дварфизмом), чувствительной к солнечному излучению сыпью, скудной подкожной клетчаткой в детстве и в подростковом возрасте и предрасположенностью к развитию определенных злокачественных новообразований. Данный синдром развивается в результате мутаций в гене *BLM* (15q26.1), который является гомологом гена *RecQ*. Более 60 разных мутаций обнаружено в гене *BLM* (другое название – *RecQL3*) при синдроме Bloom. Самой частой мутацией, которая обнаруживается в основном у евреев-ашкенази (примерно у одного из 100 человек), является делеция (удаление) 6 нуклеотидов в позиции 2281 и их замена 7 другими нуклеотидами (*BLM^{ash}*). Ген *BLM* кодирует один из энзимов семейства RecQ-хеликаз, которые раскручивают спирали ДНК перед делением клеток (см. глава 38). BLM протеины помогают предупредить чрезмерный обмен между хроматидами, тем самым помогают сохранять целостность структуры ДНК.

Риск развития злокачественных новообразований в 150-300 раз выше у лиц с синдромом Bloom по отношению к общему населению. У четверти больных данным синдромом развиваются разные злокачественные заболевания (у 45% зарегистрированных больных). Чаще всего обнаруживается оральная и эзофагеальная плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома толстого кишечника, саркома костей, лимфомы. У детей с синдромом Bloom также часто (примерно в 4% случаев) наблюдается опухоль Wilms (опухоль Wilms является самой распространенной солидной опухолью у детей с данным синдромом). Следует отметить, что эпителиальные опухоли наблюдаются более чем в 2 раза чаще по сравнению с лимфоидными неоплазиями. Лейкемии и лимфомы вместе являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у больных синдромом Bloom. К счастью, злокачественные опухоли при синдроме Bloom очень чувствительны к радиотерапии и химиотерапии.

Анемия Fanconi относится к группе расстройств, характеризующихся рецессивным разрушением хромосом с похожими клиническими и клеточными фенотипами (анемия Fanconi, связанная с геном *RAD51C* – аутосомно-доминантная). Около 2000 случаев анемии Fanconi описано в медицинской литературе. Приблизительно один из каждых 30.000-40.000 новорожденных рождается с данным синдромом. Клинический спектр данного синдрома включает в себя маленький рост, микроцефалию, дефекты лучевых костей, гипопигментированные кожные повреждения и недостаточность костного мозга. 25% детей с данным синдромом – без значительного врожденного дефекта. Причину примерно 25% случаев апластических анемий в больших специализированных центрах составляет анемия Fanconi. Миелодисплазия и миелоидная лейкомия развиваются часто у детей, солидные опухоли головы и шеи – у взрослых с данным синдромом. Выделяется как минимум 18 разновид-



Множественный хроматидный обмен (стрелки) у 2-летней больной синдромом Bloom и опухолью Wilms. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Morara M.B. et al. J Med Case Reports, 2013, 7: 284-288.

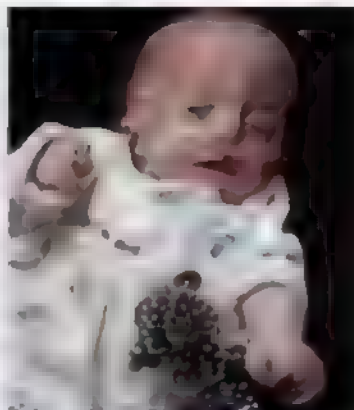


35-месячная больная анемией Fanconi D1 и метакриной множественной медуллобластомой. Первый очаг медуллобластомы обнаружился в левом полушарии мозжечка в возрасте 35 месяцев (А) по поводу чего больная подверглась хирургической операции, спустя 17 месяцев развился второй очаг медуллобластомы в черве мозжечка (Б). У больной в анамнезе опухоль Wilms (с метастазами в легкое) в возрасте 15 месяцев, по поводу чего она получила лечение (химиотерапию и хирургическое лечение) и недостаточность митрального клапана. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Miele E. et al. Biomarker Research, 2015, 3: 13-25.

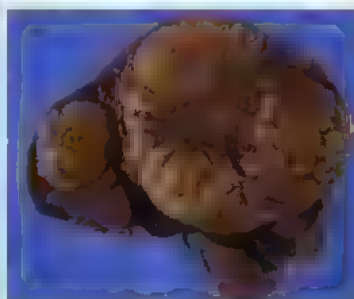
ностей анемии Fanconi, причинами которых являются мутации в разных генах (см. глава 5). Два подтипа (D1 и N) анемии Fanconi ассоциируются с опухолью Wilms и с другими солидными злокачественными опухолями (нейробластомой, гепатобластомой) у детей. Причиной анемии Fanconi D1 являются биаллельные мутации в гене *BRCA2* (13q13.1), анемии Fanconi N – *PALB2* (16p12.2). Примерно у 40% детей с анемией Fanconi D1 и N развивается опухоль Wilms. Почти у 95% детей с анемией Fanconi D1 и N развиваются разные злокачественные новообразования и миелоидная лейкемия в возрасте до 5 лет. Следует отметить, что другие разновидности анемии Fanconi не ассоциируются с развитием опухоли Wilms.

Причиной синдрома Edwards является трисомия 18, которая наблюдается примерно у одного из каждых 5 000–13 000 новорожденных и не передается наследственно. При данном синдроме клетки имеют добавочную третью хромосому 18. В 5% случаев некоторые клетки тела имеют нормальный набор хромосом, другие трисомию 18, что называется мозаичной трисомией 18. Очень редко клетки имеют 2 копии хромосомы 18, еще и длинное плечо хромосомы 18, прикрепленной к другой хромосоме (благодаря транслокации при формации репродуктивных клеток), что называется частичной трисомией 18. Примерно 50% рожденных при данном синдроме рождаются мертвыми (процент мертворожденных особенно выше среди мальчиков). Данное врожденное расстройство ассоциируется множественной мальформацией и характеризуется высокой смертностью младенцев (90% младенцев с данным синдромом умирают в течение первого года жизни от серьезных мальформаций, не совместимых с жизнью). Пострадавшие младенцы могут иметь сердечные пороки. Клинический спектр данного синдрома также включает в себя маленькую голову (микроцефалию) с необыкновенной конфигурацией, маленькие челюсти, сжатые кулаки, перекрывающиеся пальцы. Подковообразные почки обнаруживаются в большинстве случаев. Риск развития гепатобластомы и опухоли Wilms высок у оставшихся в живых детей с данным синдромом. Опухоль Wilms является второй (после гепатобластомы) самой часто обнаруживаемой опухолью у больных синдромом Edward, средний возраст при обнаружении опухоли Wilms составляет 5 лет, что выше среднего возраста при спорадической опухоли Wilms.

Причиной синдрома Patau является трисомия 13, которая наблюдается примерно у одного из каждых 10 000 новорожденных. Как при трисомии 18, данное расстройство ассоциируется множественной мальформацией и характеризуется очень высокой смертностью новорожденных (средний возраст составляет одну неделю). У оставшихся в живых детей часто обнаруживаются подковообразные почки, эти дети имеют высокий риск развития опухоли Wilms.



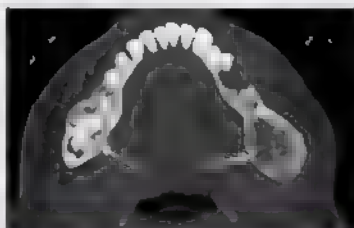
Характерные проявления (см. текст) у новорожденного мальчика с трисомией 18. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Cereda A., Carey J.C. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 81–94.



Мультицентричная дольчатая гепатобластома у 6-месячной больной трисомией 18. Доступно по лицензии CC BY 3.0 Kitanovski L. et al. *J Med Case Reports*, 2009; 3: 8319–8323.

Синдром гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, причиной которого являются моноаллельные мутации в гене *HRPT2* (1q31.2). Ген *HRPT2* кодирует протеин парафибромин, который находится во всех клетках тела и вовлекается в процесс генойной транскрипции. Данный синдром характеризуется множественными паратиреоидными аденомами и фиброоссеозными повреждениями в верхней и нижней челюстях. Типично поражается одна из четырех паратиреоидных желез, но иногда могут поражаться более одной. В 15% случаев развивается паратиреоидная карцинома. Несмотря на то, что опухоли челюсти отражены в названии синдрома, лишь в 25-30% случаев наблюдается фиброма челюсти. В медицинской литературе описано примерно 200 случаев из 50 семей. Почки поражаются в 20% случаев. Наряду с другими патологиями почек (кисты почек, кортикальные аденомы почек, смешанные эпителиальные-стромальные опухоли почки, папиллярный рак почки) часто (примерно в 2% случаев) при данном синдроме обнаруживается опухоль Wilms. У 75% женщин с данным синдромом развивается рак тела матки.

Синдром Li-Fraumeni в большинстве случаев развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *TP53* (17p13.1) и характеризуется развитием злокачественных опухолей во многих органах (см. главы 17, 21, 37). Поэтому данный синдром также называется **синдромом SBLA**, что означает разновидности опухолей – саркомы, рака молочной железы, опухолей головного мозга, лейкоми и опухоли надпочечника (*sarcomas, breast and brain tumors, leukemia, adrenal tumors*). Распространенность данного синдрома составляет 1 случай на 20 000–1,000 000 населения. Одна четверть больных данным синдромом не имеют семейного анамнеза, что является результатом *de novo* мутаций. Несмотря на это, примерно 80% случаев синдрома Li-Fraumeni связано с наследственными мутациями в гене *TP53*, в остальной части случаев гены, вовлеченные в данный процесс, остаются неизвестными. Примерно у 50% больных синдромом Li-Fraumeni развивается как минимум одна злокачественная опухоль в возрасте до 30 лет, и у каждого третьего больного в течение жизни развивается множественная злокачественная опухоль. Женщины с данным синдромом имеют 93% риска развития злокачественных опухолей, мужчины – 69%. Дети с данным синдромом имеют высокий риск развития рабдомиосаркомы и адренокортикального рака. Рабдомиосаркома является самой распространенной саркомой у детей с данным синдромом. Наличие как адренокортикального рака, так и рабдомиосаркомы у детей является первым критерием синдрома Li-Fraumeni. Ассоциация между рабдомиосаркомой и синдромом Li-Fraumeni особенно выше у детей младше 3 лет и при случаях анапластической гисто-



КТ-картина двусторонней оссифицирующей фибромы у больного синдромом гиперпаратиреозидизма с опухолью челюсти. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Preez H et al. *Insights Imaging*, 2016, 7: 793-800



Рентгенологическая картина периферической злокачественных синхронных сарком у 17-летней больной синдромом Li-Fraumeni. Генетический анализ выявил мутацию (c671-2A>G) в интроне 6 гена *TP53*. У больной в анамнезе рабдомиосаркома в возрасте 8 месяцев и в семейном анамнезе рак молочной железы (у матери и 2 тетей с материнской линии), лейомиосаркома (у матери), и рабдомиосаркома (у первостепенного кузена). А – остеосаркома пяточной кости, Б – хондросаркома в области правого крестцово-подвздошного соединения и остеосаркома проксимального метафиза левой бедренной кости. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Huby M et al. *Case Rep Orthoped*, 2019. Article ID 8732089

структуры опухоли. У соответствующих больных нередко развивается и опухоль Wilms

Синдром Beckwith-Wiedemann, который классифицируется как синдром гигантизма, характеризуется неонатальной гипогликемией, макросомией, макроглоссией, гемигиперплазией, висцеромегалией, омфалоцелем, патологией почек (медуллярной дисплазией, нефрокальцинозом, нефромегалией) в разных комбинациях проявлений. Причину развития данного синдрома составляют разные генетические нарушения в коротком плече хромосомы 11 (см.: глава 36). Следует отметить, что примерно лишь в 15% случаев синдрома Beckwith-Wiedemann больные имеют семейный анамнез, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Показатель заболеваемости данным синдромом составляет 1 случай на 10 000-13 000 новорожденных. Злокачественные опухоли в детском и подростковом возрасте наблюдаются примерно в 9% (4-21%) случаев данного синдрома. У детей с данным синдромом чаще всего наблюдаются опухоль Wilms, гепатобластома, нейробластома, адренокортикальная карцинома и рабдомиосаркома. Рабдомиосаркома при синдроме Beckwith-Wiedemann наблюдается в основном в вариантах эмбриональной и альвеолярной гистоструктуры. Самой частой опухолью, обнаруженной при данном синдроме, является опухоль Wilms (наблюдается в 1-4% случаев), которая сопровождается гепатобластомой.

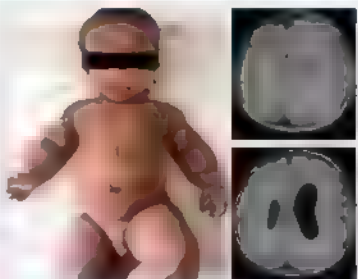
Изолированная гемигиперплазия характеризуется асимметрическим ростом – асимметрическим гигантизмом разных частей тела. Тип наследования данного генетического расстройства – аутосомно-доминантный (см.: глава 36). Распространенность данного синдрома составляет примерно 1 случай на 86 000 населения. Злокачественные опухоли в детском и подростковом возрасте наблюдаются примерно в 6% случаев данного синдрома, и опухоль Wilms составляет половину всех случаев злокачественных опухолей при изолированной гемигиперплазии. Опухоль Wilms у детей с изолированной гемигиперплазией почти во всех случаях (95%) обнаруживается в возрасте до 7 лет. Второй опухолью при данной синдроме является гепатобластома, которая в основном диагностируется в течение первых двух лет жизни.

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь von Recklinghausen) развивается в результате наследственных мутаций (или делеций) в гене *NF1* (17q11.2) и характеризуется множественными нейрофибромами в подкожной клетчатке и в других областях тела, которые часто обнаруживаются в раннем возрасте (см.: главы 18, 38). Тип наследования данной болезни – аутосомно-доминантный. Распространенность данного заболевания составляет 1 случай на 3500 населения по всему миру. Дети с нейрофиброматозом 1 типа склонны развивать рабдомиосаркому эмбрионального



Новорожденная с синдромом Beckwith-Wiedemann. У больной характерная макроглоссия. Больная имеет также омфалоцеле (экзофалоэ) и менингоцеле. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Mbuyi Musanzayi S et al. *Case Rep Genet*, 2014. Article ID 989425

У 30-50% детей с синдромом Beckwith-Wiedemann наблюдается гипогликемия, которая скорее всего, связана с гиперплазией бета-клеток и, следовательно, гиперинсулинемией.



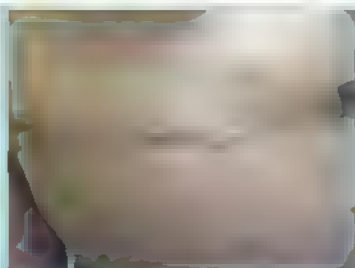
6-месячный мальчик (слева) с изолированной гемигиперплазией и КТ картина головного мозга (справа). У мальчика левосторонняя гемигипертрофия, макроцефалия (прогрессивная), макросомия, макроглоссия, спленомегалия. Данное расстройство отсутствует в семейном анамнезе. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Singh D et al. *Ann Clin Case Rep*, 2016, 1: 1012

подтипа. Примерно 0,5–2% случаев рабдомиосаркомы у детей ассоциируется с нейрофиброматозом I типа. Рабдомиосаркома у соответствующих детей обнаруживается в возрасте, в среднем, 2,5 лет. При болезни von Recklinghausen иногда наблюдается и адренокортикальная карцинома в детском возрасте. Нейрофиброматоз I типа составляет причину менее 1% всех случаев адренокортикального рака у детей.

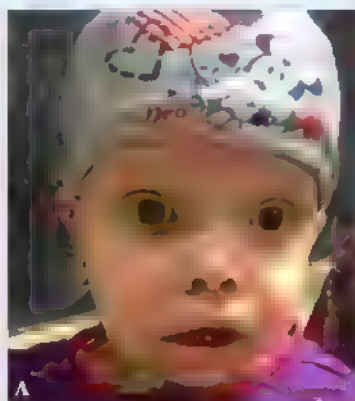
Синдром Costello развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *HRAS* (11p15.5) и характеризуется ментальными (интеллектуальной неспособностью) и физическими расстройствами (глубокими ладонными и подошвенными складками кожи, необыкновенно гибкими суставами, характерными чертами лица, включая большой рот, сердечными пороками в виде гипертрофической кардиомиопатии), которые охватывают много частей тела. Упомянутый ген обеспечивает инструкцией при синтезе белка *HRAS*, который участвует в трансдукции экстрацеллюлярного сигнала о регуляции деления клеток в ядро клеток. Несмотря на то, что младенцы рождаются крупными, темп роста идет медленно из-за трудности кормления. Такие дети имеют маленький рост и низкий титр гормонов роста в крови. К другим манифестациям синдрома Costello относятся тугое ахиллово сухожилие, слабый тонус мышц (гипотония), дефекты скелета, мальформация мозга в виде Chiari I, дентальные и визуальные проблемы.

Начиная с раннего детства, больные синдромом Costello имеют высокий риск развития доброкачественных (в виде периоральных и перианальных папиллом) и злокачественных новообразований. Самой распространенной опухолью при синдроме Costello является рабдомиосаркома и нейробластома. Кроме того, у некоторых подростков развивается рак мочевого пузыря, который характерен для взрослых людей в спорадических случаях.

Синдром Noonan представляет собой наследственное расстройство (тип наследования – аутосомно-доминантный) и характеризуется характерной необыкновенной структурой лица, коротким ростом, сердечными пороками (в виде стеноза легочной артерии, септального дефекта, гипертрофической кардиомиопатии или тетрады Fallot), проблемами кровообращения, мальформациями скелета и другими признаками. Причиной данного синдрома являются мутация в гене *PTPN11* (12q24.13) в 50% случаев, в гене *SOS1* (2p22.1) в 10–15% случаев, в генах *RAF1* (3p25.2) – в 5% случаев, в гене *RIT1* (1q22) в 5% случаев, в генах *KRAS* (12p12.1) и *NRAS* (1p13.2) в определенной части остальных случаев. Примерно в 15–20% случаях причина синдрома Noonan остается неизвестной. Один из каждых 2 500 новорожденных рождается с данным синдромом.



Множественные «пятна от кофе с молоком» у 11-летней больной нейрофиброматозом I типа (см. глава 8). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Mammad C. et al. *Neurosci Med* 2017; 8: 33–40.



Больная в возрасте 5 лет синдромом Costello (А). У больной характерные фациальные черты (выступающий лоб, низко сидящие уши, гипертелоризм, широкая переносица, толстые губы, повернутые вперед ноздри). У больной была обнаружена рабдомиосаркома правой медиальной пупочной связки (Б). Доступно по лицензии CC BY 4.0. Sanchez-Montenegro C. et al. *Case Reports Genetics*, 2017, Article ID 1587610.

Несмотря на то, что новорожденные рождаются с нормальным весом и ростом, в дальнейшем темп роста идет медленно (в 50-70% случаев), при этом задерживается и начало пубертатного периода. У больных синдромом Noonan отмечается глубокий губной желобок, короткая шея, избыточная складка кожи в области шеи, так называемая *webbing*. Соответствующие дети часто имеют грудь сапожника или «куриную» («голубиную») грудь. Умственное развитие у большинства детей нормальное, но иногда наблюдается интеллектуальная неспособность. Мужчины с синдромом Noonan имеют крипторхизм, который может способствовать бесплодию. Женщины могут испытывать задержку полового развития, но большинство женщин имеют нормальную половую зрелость и плодородие.

У 23% больных синдромом Noonan в возрасте до 55 лет развиваются злокачественные заболевания. Другими словами, по отношению к общему населению риск развития злокачественных заболеваний в 3,5 раза выше у лиц с данным синдромом. Больные синдромом Noonan имеют особенно высокий риск для развития ювенильной миеломоноцитарной лейкемии, нейробластомы и рабдомиосаркомы. Примерно 10% больных данным синдромом имеют умеренное миелопролиферативное расстройство, которое проходит самостоятельно.

Синдром Noonan с лентигиномозом (синдром LEOPARD) являясь очень редким наследственным расстройством (в литературе опубликовано примерно 200 случаев по всему миру), характеризуется теми же манифестациями, как при синдроме Noonan, но с множественными лентиго. Причиной данного синдрома являются наследственные мутации (тип наследования – аутосомно-доминантный) в гене *PTPN11* (12q24.13) в 80-85% случаев, в гене *RAF1* (3p25.2) – в 10% случаев, в генах *BRAF1* (7q34) и *MAP2K1* (15q22.31) – в редких случаях. В раннем детстве отличать упомянутые два синдрома представляется трудным, так как все манифестации обоих синдромов похожи. Помогает дифференцировать эти синдромы лентигиномоз, который проявляется в периоде среднего детства.

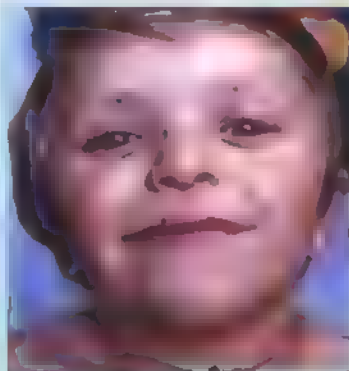
Как указано выше, раньше данный синдром назывался **синдромом LEOPARD**, который является аббревиатурой основных признаков болезни: лентиго (*lentigenes*), электрокардиографических аномалий проводимости (*electrocardiographic conduction anomalies*), окулярного гипертелоризма (*ocular hypertelorism*), пульмонарного стеноза (*pulmonary stenosis*), аномалии гениталий (*abnormalities of genitalia*), задержки роста (*retardation of growth*), сенсорно-нервных нарушений слуха (*sensorineural deafness*).

По данным, в первые месяцы жизни диагноз клинически может предполагаться на основании 3 основных признаков – характерных черт лица (100%), гипертрофической кардиомиопатии (примерно 90%) и кожных «пятен от кофе

Манифестация синдрома Costello частично совпадает с определенными синдромами, такими как кардиофациокутаный синдром, синдром Noonan и синдром Noonan с лентигиномозом, которые относятся к группе синдромов, так называемых синдромов RASопатии (*RASopathy syndromes*). Следует отметить, что к синдромам RASопатии относится еще и нейрофиброматоз 1 типа.



Характерные черты лица (широкая переносица, толстые губы) у ребенка с синдромом Noonan. Доступно по лицензии CC BY 4.0 Lapunzina P et al. *Genet Mol Biol*, 2014. 37 (1): 241-249.

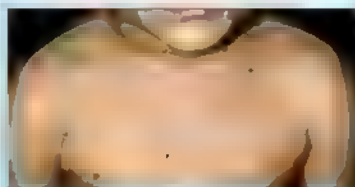


5-летняя девочка с синдромом LEOPARD с характерными для данного синдрома фациальными чертами (гипертелоризмом, низко сидящими дисморфическими ушами). У больной также короткая и «крыловидная» шея, «грудь сапожника» и множественные лентиги по всей поверхности тела. Доступно по лицензии CC BY 2.0 Sarkozy A et al. *Orph J Rare Dis*, 2008, 3: 13-20.

с молоком» (75%) Следует отметить, что кожные «пятна от кофе с молоком» проявляются до развития лентигиноза, в основном в первом году жизни Пятна лентиги наблюдаются по всей части тела, но особенно густо они проявляются на верхней части туловища и шее. По мере повышения возраста лентигиноз становится еще гуще Легкая умственная отсталость наблюдается редко – примерно у 30% детей с данным синдромом. У больных синдромом Noonan с лентигинозом может развиваться лейкемия, нейробластома и меланома

Кардиофациокутаный синдром является редким наследственным расстройством (тип наследования – ауто-сомно-доминантный), которое влияет на многие части тела, особенно на сердце, лицо и кожу Причину данного синдрома составляют гетерозиготные мутации в генах *BRAF* (7q34) – в 75-80% случаев, *MAP2K1* (15q22.31) и *MAP2K2* (19p13.3) в 10-15% случаев, *KRAS* (12p12.1) примерно в 5% случаев. В большинстве случаев данный синдром развивается в результате *de novo* мутаций в указанных генах, и при таких случаях семейный анамнез отсутствует. Упомянутые гены кодируют соответствующие протеины, которые участвуют в трансдукции экстрацеллюлярных сигналов в ядро клеток. Трансдукция сигналов по *RAS/MAPK* пути – это важный механизм для нормального развития плода. Указанный путь регулирует пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток. Больше 200 случаев данного синдрома описано в литературе по всему миру

Сердечные дефекты проявляются в виде пульмонарного стеноза, септального дефекта или гипертрофической кардиомиопатии. Для больных данным синдромом характерны отличительные черты лица – широкий лоб, который сужается в области виска, короткий нос, окулярный гипертелоризм, косая глазная щель, птоз, маленькая челюсть. Кожные патологии наблюдаются почти у всех больных и характеризуются сухой и грубой кожей, темноцветными невусами, сморщенными руками и ногами, фолликулярным кератозом Больные данным синдромом имеют сухие, редкие и кудрявые волосы, редкие реснички (иногда реснички и брови отсутствуют). Детям данным синдромом характерны мышечная слабость (гипотония), трудности в кормлении, задержка роста, макроцефалия, короткий рост и визуальные проблемы. Следует отметить, что манифестации кардиофациокутанного синдрома очень схожи по признакам с синдромами Costello и Noonan Риск развития злокачественных заболеваний при кардиофациокутанном синдроме несравним с риском при синдроме Costello (примерно в 3.5% и 11.0% случаев, соответственно). Несмотря на это, дети с кардиофациокутаным синдромом имеют высокий риск развития лейкемии, лимфом non-Hodgkin, гепатобластомы и эмбриональной рабдомиосаркомы



Множественные лентиги на верхней части туловища у 2-летнего ребенка с синдромом LEOPARD. Доступно по лицензии CC BY 2.0. Sarkozy A. et al. *Orph J Rare Dis*, 2008, 3:13-20

Как указано выше, **кардиофациокутаный синдром** (CFC syndrome) относится к группе наследственных расстройств, называемых синдромами RASопатий (*RASopathy syndromes*). В развитии данных расстройств играют роль мутации в генах, кодирующих компоненты *RAS/MAPK* (*RAS* *mitogen activated protein kinase*) каскада «трансдукции» сигналов. Фенотипы этих синдромов во многом совпадают, они включают в себя комбинации фациального дисморфизма, сердечных дефектов и маленького роста. Для данных расстройств также характерны кожные и генитальные аномалии и умственная отсталость. Наряду с этим, существуют характерные для синдрома Noonan и синдрома Costello клинические проявления, с помощью которых клинически можно отличить кардиофациокутаный синдром от упомянутых расстройств. Так, для синдрома Costello характерны необычные гибкие суставы, свободные складки лишней кожи (особенно на руках и ногах), а для синдрома Noonan – дилатация кровотока, скелетные аномалии.

Для клинической диагностики кардиофациокутанного синдрома применяют критерии Grebe & Clesuzio, согласно которым, как минимум 7 из 10 клинических проявлений должно обнаружиться:

- 1 макроцефалия,
- 2 характерные черты лица,
- 3 задержка роста,
- 4 неврологические нарушения/отставание в развитии,
- 5 гастроинтестинальная дисфункция,
- 6 сердечные дефекты,
- 7 редкие и кудрявые волосы,
- 8 глазные аномалии/дисфункция,
- 9 полигидраминия в анамнезе,
- 10 гиперкератотические патологии кожи

Наследственная ретинобластома развивается в результате наследственных мутаций (тип наследования аутосомно-доминантный) в гене *RBI* (13q14.2). Примерно 40% всех случаев ретинобластомы составляет наследственная ретинобластома. Важно отметить, что только 10-20% больных наследственной ретинобластомой имеют семейный анамнез, в остальных случаях наследственные мутации в упомянутом гене происходят *de novo*. Ген *RBI* является геном-супрессором опухолевого роста и в норме регулирует деление и рост клеток сетчатого слоя. Таким образом, мутация в данном гене приводит к тому, что клетки сетчатого слоя глаз подвергаются делению в неконтролируемом образе, другими словами, более быстрому делению, в результате чего образуется опухоль – ретинобластома. Иногда причиной развития семейной ретинобластомы является не мутация в гене *RBI*, а делеция определенного участка хромосомы 13, где находится упомянутый ген. Следует отметить, что в участке хромосомы 13, где находится ген *RBI*, находятся и гены, мутации в которых могут проявиться умственной отсталостью, задержкой развития, выпуклыми бровями, маленьким носом с широкой переносицей, нарушением слуха. В большинство случаев первыми признаками болезни является *лейкокория* – белый зрачковый рефлекс (рефлекс кошачьего глаза), обусловленный просвечиванием опухолевой массы через зрачок. Данный признак явно заметен на фото, снимающихся при ярком свете от вспышки фотоаппарата, так как при ярком свете от вспышки фотоаппарата здоровый зрачок становится красного или черного цвета, а у зрачка, пораженного ретинобластомой глаза, появляется белый рефлекс. Следует отметить, что у больных ретинобластомой, развившейся в результате наследственных мутаций в гене *RBI*, нередко наблюдаются и другие опухоли (пинеалома, меланома, остеосаркома, рабдомиосаркома).

Больные синдромом *Klinefelter* (47,XXY) имеют высокий риск развития опухоли из герминативных клеток, чаще всего первичных медиастинальных опухолей. Представители семей с синдромом *Klinefelter* имеют в 6-10 раз выше риск развития опухолей из герминативных клеток, в том числе экстрагонадных герминативных опухолей.

Следует отметить, что все синдромы, характеризующиеся крипторхизмом, ассоциируются с повышением риска развития негерминогенных злокачественных опухолей яичка (см. глава 32) у детей.

Синдром семейного аденоматозного полипоза развивается в результате наследственных мутаций в гене *APC* (5q22.2) (тип наследования аутосомно-доминантный), и характеризуется множественными аденоматозными полипами толстого кишечника (см.: глава 17). У детей с синдромом семейного аденоматозного полипоза в 750-7500 раз в

Ретинобластома представляет собой нейробластную и самую распространенную интраокулярную злокачественную опухоль у детей. Примерно каждый из 20 000 детей страдает от данной опухоли. Заболеваемость одинакова у представителей обоих полов. Средний возраст детей с односторонней ретинобластомой составляет 24 месяца, с двусторонней ретинобластомой – 12 месяцев. Обнаружение ретинобластомы у детей возрастом старше 5 лет редко, хотя она может обнаружиться и у взрослых.

Важно отметить, что лейкокория у детей не всегда связана с ретинобластомой. Идиопатическая врожденная катаракта тоже является причиной лейкокории у детей. Лейкокория может ассоциироваться с определенными детскими или материнскими заболеваниями, такими как краснуха, сифилис и галактоземия. Токсокароз (гельминтоз, вызванный *Toxocara canis*), вызывающий воспаление стекловидного тела, и ретинокорональный рубец тоже могут проявляться в виде лейкокории при офтальмоскопии.

Пинеома развивается в 8% детей с двусторонней ретинобластомой. Пинеома с билатеральной ретинобластомой называется *триптеральной ретинобластомой*.

Учитывая тот факт, что гепатобластома развивается у 3% носителей наследственной мутации в гене *APC*, вопрос о скрининге гепатобластомы у всех представителей семей с синдромом аденоматозного полипоза остается предметом дискуссии. Связь гепатобластомы у детей с наследственной мутацией в гене *APC* клинически может определяться наличием гипертрофии пигментного эпителия сетчатки, которая представляет собой маркер наследственной мутации в данном гене. Следует отметить, что гепатобластома у мальчиков из семей с синдромом аденоматозного полипоза гораздо выше, чем у девочек.

сравнении с общим населением повышается и риск развития гепатобластомы.

Синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли развивается в результате наследственных гетерозиготных мутаций (тип наследования – аутосомно-доминантный) в генах *SMARCB1* (22q11.23) и *SMARCA4* (19p13.2) и характеризуется ренальными и экстраренальными рабдоидными опухолями и другими опухолями ЦНС (медуллобластомой, центральными PNET и т.д.). Рабдоидная опухоль впервые была описана как саркоматозный вариант опухоли Wilms. В зависимости от мутированного гена, который ассоциируется с данным наследственным расстройством, выделяют *синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли 1 типа* (вовлекается ген *SMARCB1*) и *синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли 2 типа* (вовлекается ген *SMARCA4*). Рабдоидная опухоль представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, которая обычно наблюдается у детей до 2 лет (см.: глава 37).

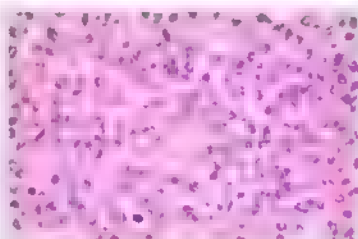
Состояния, ассоциирующиеся с высоким риском развития солидных злокачественных опухолей у детей

- солидные опухоли в семейном анамнезе
- СПИД в анамнезе
- способ рождения ребенка
- масса и рост ребенка при рождении
- наличие анатомического дефекта при рождении
- крипторхизм в анамнезе
- низкое социально-экономическое положение
- низкий уровень образования матери
- возраст матери при рождении ребенка
- в анамнезе антибиотикотерапия матери до родов и новорожденного сразу после рождения
- в анамнезе подвергание матери воздействию ионизирующей радиации перед зачатием

Определенные солидные опухоли в семейном анамнезе ассоциируются с повышением риска развития солидных опухолей у детей. Риск развития тератомы на 10-15% выше у мальчиков, у которых тератома в анамнезе у отца или у брата. Данная связь может объясняться наследственной предрасположенностью или воздействием на организм общих канцерогенных факторов внешней среды.

СПИД в детском возрасте ассоциируется с повышением риска развития не только лимфомы Hodgkin и саркомы Кароци, но также и лейомиосаркомы.

Есть данные о том, что *рождение ребенка путем кесарева сечения* ассоциируется с повышением (примерно в 1.5 раза) риска развития нейробластомы. Высокая заболеваемость нейробластомой в южных регионах Бразилии объяс-



Злокачественная рабдоидная опухоль печени, демонстрирующая мелкоячеистую морфологию, у ребенка с гомозиготной мутацией в гене *SMARCB1* в клетках опухоли. Доступно по лицензии CC BY 4.0. Fazlollahi L. et al. *Cancers*, 2019, 11: 1992-2004.

В настоящее время признается, что большинство случаев мелкоячеистой недифференцированной опухоли печени у детей представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, которая имеет очень агрессивное клиническое течение и развивается в результате мутации в гене *SMARCB1*.

Заражение детей HIV-инфекцией особенно сильно ассоциируется с повышением риска мягкотканых опухолей (саркомы Кароци и лейомиосаркомы) из солидных новообразований и лимфомой Burkitt (из лимфоидных опухолей).

няется высокой частотой рождения путем операции кесарева сечения в указанных регионах. Следует отметить, что рождение путем кесарева сечения ассоциируется со снижением риска развития ретинобластомы у детей (см. вниз).

По данным, риск развития эмбриональной рабдомиосаркомы и опухоли Wilms выше у детей с *большим весом и ростом* при рождении. Наоборот, гепатобластома чаще всего наблюдается у детей с *небольшим весом и ростом* при рождении.

Наличие анатомического дефекта при рождении показателем высокого риска развития солидных злокачественных опухолей в детском возрасте. Это объясняется соответствующими генетическими мутациями, так как клинический спектр многих наследственно-генетических мутаций включает в себя разные анатомические дефекты и развитие определенных злокачественных опухолей в детском возрасте.

Крипторхизм ассоциируется с повышением риска развития не только рака яичка (см. глава 32) у взрослых мужчин, но и гонадальных герминогенных (несеминозных) и негерминогенных опухолей у детей-мальчиков (примерно в 10 раз).

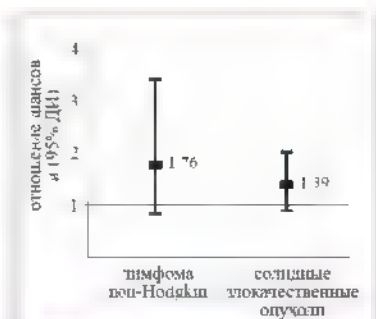
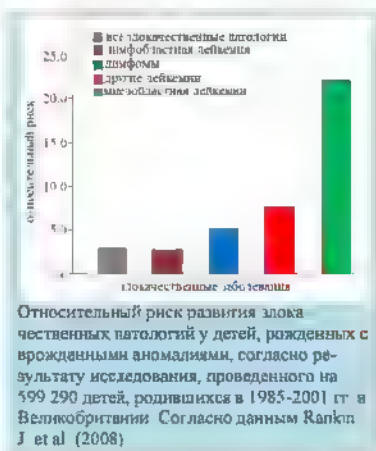
Есть данные о том, что существует достоверная корреляция между *социально-экономическим состоянием* и заболеваемостью нейробластомой и ретинобластомой.

Есть данные о том, что, будучи индикатором социального состояния, *низкий уровень образования матери* является самостоятельным фактором, ассоциирующимся с высоким риском развития нейробластомы и злокачественных опухолей ЦНС. Это объясняется тем, что уровень образования матери может влиять на риск подвергания канцерогенным факторам, образ диеты, риск заражения инфекционными агентами, кормление грудью, иммунизацию и т.д.

Есть данные о том, что *старший возраст матери при рождении ребенка* ассоциируется с повышением риска развития солидных злокачественных опухолей (опухоли Wilms, нейробластомы, рабдомиосаркомы) в детском возрасте. По данным, при рождении ребенка старший возраст матери на каждые 5 лет повышает риск развития солидных опухолей в детском возрасте на 6-15%. Это объясняется тем, что по мере повышения возраста матери генетические и эпигенетические изменения могут происходить в герминативных клетках.

Есть данные о том, что *прием антибиотиков матерью до родов и применение антибиотиков у новорожденного* сразу после рождения повышает риск развития рабдомиосаркомы (соответственно, в 3 раза и 7 раз) у ребенка.

По данным исследований, *подвержение матери воздействию ионизирующей радиации* перед зачатием повышает риск развития лимфомы non-Hodgkin и солидных злокачественных опухолей у соответствующих детей.



Состояния, ассоциирующиеся с пониженным риском развития солидных злокачественных опухолей у детей

- рождение ребенка путем кесарева сечения

По данным, рождение ребенка путем кесарева сечения ассоциируется с понижением риска развития ретинобластомы у детей. Это объясняется тем, что естественное рождение ребенка повышает риск заражения HPV, что может способствовать повышению риска развития ретинобластомы.

Пути снижения риска развития солидных злокачественных опухолей у детей

Учитывая тот факт, что роль окружающих факторов, играющих роль в развитии солидных злокачественных опухолей у детей, достаточно неизвестна, не разработаны и меры, которые могли бы снизить риск данных опухолей. Несмотря на это, предпринимая определенные меры, можно внести определенный вклад в это дело:

- не курить родителям, особенно матерям, желающим иметь детей или имеющим маленьких детей,
- жить в регионах, не загрязненных радиоактивными веществами, чтобы дети росли в чистой среде,
- матерям избегать контакта с канцерогенными веществами при беременности и в период лактации, соблюдать здоровую диету,
- по мере возможности избегать медицинских обследований, функционирующих на основании рентгеновских (рентгеновские обследования, компьютерная томография) и радиоактивных излучений (радиоизотопное исследование) при беременности,
- пройти вакцинацию от HPV будущим матерям,
- во избежание от заражения HIV избегать случайных половых контактов будущим родителям,
- проходить регулярный осмотр врача акушера-гинеколога при беременности, а после родов проходить регулярные консультации о правильном кормлении новорожденного у специалиста.

Очень редко клетки рака шейки матки матери могут попасть в дыхательные пути новорожденного (путем аспирации) во время родов, в результате чего может развиться рак легкого в детском возрасте. Akiyama A et al (2021) сообщают о двух детях (в возрасте 23 месяцев и 6 лет соответственно) с раком легкого, у первого из которых процесс подвергся спонтанной регрессии, у второго прогрессировал медленно благодаря аллоиммунному ответу. У первой матери гистологический вариант рака шейки матки демонстрировал нейроэндокринную карциному, у второго мужскую аденокарциному. Следует отметить, что злокачественная опухоль у беременных матерей может передаваться новорожденному (или плоду) не только через дыхательные пути во время родов (из шейки матки), но и трансплацентарно во внутриутробном периоде развития из разной локализации и развиваться в разных органах детей. В частной англоязычной литературе описано 14 случаев солидных злокачественных опухолей (8 меланомы кожи, 3 карциномы легкого, 3 рака шейки матки) у беременных матерей, передававшихся новорожденным, из которых у 12 новорожденных трансмиссия произошла трансплацентарным путем (в 4 случаях плацентарный метастаз подтвержден патогистологически). По данным у одной из 500 000 матерей со злокачественной опухолью (у одной из 30% матерей с карциномой шейки матки) она может передаваться младенцу при внутриутробном развитии плода или во время родов.

ФАКТОРЫ И СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Аборты

рак шейки матки

рак СОПР

рак глотки

рак гортани

Беременность (первая)

в старшем возрасте

рак молочной железы

рак яичника

рак фаллопиевой трубы

рак тела матки

с регулярным употреблением красного мяса

рак слизистых желез

рак легкого

рак пищевода

рак тонкого кишечника

рак толстого кишечника

рак тела матки

рак предстательной железы

Бесплодие

у женщин

рак молочной железы

рак яичника

рак тела матки

с регулярным употреблением обработанного мяса и колбасных изделий

рак слизистых желез

рак желудка

рак толстого кишечника

у мужчин

рак яичка

Возраст

постменопаузальный

рак молочной железы

рак яичника

рак тела матки

с регулярным употреблением соленых овощей в азиатском стиле

рак желудка

рак пищевода

пременопаузальный

рак шейки матки

с регулярным употреблением сухой хурмы

рак пищевода

старший (матери при рождении)

солнечные злокачественные опухоли

у детей

Заболевания (патологии) и хирургические операции (процедуры) в анамнезе

...персональном

аутоиммунный тиреоидит

рак молочной железы

рак щитовидной железы

старческий

рак влагалища

Вскармливание грудью

на короткий период

рак молочной железы

рак яичника

рак фаллопиевой трубы

рак тела матки

брюшной тиф

холангиокарцинома

грыжа паховая у детей

рак яичка

Высокий титр

холестерина в крови

рак слизистых желез

анализ по поводу хронических заболеваний почек

рак почки

заболевания легких

рак легкого

Гипоспадия

рак яичка

недоношенность

рак яичка

Гомосексуализм

рак анального канала

обжигание на солнце

меланома кожи

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

рак пищевода

свинка (осложненная)

рак яичка

Группа крови

A (II)

рак желудка

рак поджелудочной железы

простатит

рак предстательной железы

трансплантация органа

рак кожи

рак гортани

рак легкого

рак пищевода

рак желудка

рак анального канала

рак шейки матки

Дефект (автотомический) при рождении

солнечные злокачественные опухоли

у детей

Диета

несбалансированная

рак влагалища
рак вульвы
рак почки
рак мочевого пузыря
саркома мягких тканей
рак глазного яблока
лимфома Hodgkin
лимфомы non-Hodgkin

трансфузия крови

лимфомы non-Hodgkin

уретеросигмоидостомия

рак толстого кишечника

холецистэктомия

рак поджелудочной железы
рак толстого кишечника

...семейном

желчнокаменная болезнь
холангиокарцинома

Заражение

заболеваниями, передаваемыми половым путем

рак шейки матки

Boettcheria burgdorferi

лимфома non-Hodgkin

Campylobacter jejuni

лимфома non-Hodgkin

Clostridium sinensis

холангиокарцинома

Chlamidia psittaci

окулярная лимфома
лимфома non-Hodgkin

EBV (вирусом Epstein-Barr)

рак слюнных желез
рак глотки
рак желудка
слизистый рак
лимфома Hodgkin
лимфомы non-Hodgkin

HBV (вирусом гепатита В)

гепатоцеллюлярный рак
холангиокарцинома
рак поджелудочной железы
окулярная лимфома
лимфома non-Hodgkin

HCV (вирусом гепатита С)

гепатоцеллюлярный рак
холангиокарцинома
окулярная лимфома
лимфома non-Hodgkin

HHV8 (вирусом герпеса 8 типа)

саркома мягких тканей
лимфома non-Hodgkin

HPV (вирусом иммунодефицита человека)

рак кожи
рак гортани
рак легкого

рак желудка
гепатоцеллюлярный рак
рак анального канала
рак шейки матки
рак влагалища
рак вульвы
саркома мягких тканей
лимфома Hodgkin
лимфомы non-Hodgkin
рак яичка
рак плоскоклеточный глаза

HPV (папилломавирусом человека)

рак кожи
рак губы
рак СОПР
рак глотки
рак гортани
рак трахеи
рак пищевода
рак толстого кишечника
рак анального канала
рак шейки матки
рак влагалища
рак вульвы
рак мочевого пузыря
рак глазного яблока
ретинобластома
синнаевский рак

HPV

рак гортани
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак толстого кишечника
окулярная лимфома

HTLV-I (Т-клеточным лимфотропным вирусом человека)

лимфома non-Hodgkin

HSV2 (герпесвирусом человека тип 2)

рак вульвы

Opisthorchis viverrini

холангиокарцинома

Schistosoma japonicum

рак толстого кишечника

SV40 (свиной вирусом)

мезотелиома
лимфома non-Hodgkin

Злокачественные опухоли в анамнезе

...персональном

злокачественные опухоли, ассоциированные с курением

рак гортани
рак мочевого пузыря

злокачественные опухоли, ассоциированные с HPV

рак слюнных желез
рак анального канала
злокачественные опухоли в детстве
рак толстого кишечника

лимфома Hodgkin	рак мочевого пузыря
рак слюнных желез	рак предстательной железы
рак пищевода	рак молочной железы
рак щитовидной железы	рак пищевода
лимфомы non-Hodgkin	рак желудка
	рак поджелудочной железы
лимфомы non-Hodgkin	рак яичника
рак пищевода	рак тела матки
рак щитовидной железы	рак мочевого пузыря
саркома костей	рак гортани
лимфома Hodgkin	рак поджелудочной железы
меланома кожи	рак предстательной железы
меланома кожи	рак пищевода
рак предстательной железы	рак гортани
опухоль Wilms	рак легкого
рак молочной железы	рак желудка
саркомы	рак щитовидной железы
лимфомы non-Hodgkin	рак почки
рак анального канала	рак поджелудочной железы
рак шейки матки	рак шейки матки
рак влагалища	рак мочевого пузыря
рак анального канала	рак предстательной железы
рак шейки матки	саркома костей
рак кожи (БКР)	рак предстательной железы
рак кожи	лимфомы non-Hodgkin
меланома кожи	рак ротоглотки
рак кожи (ПКР)	рак пищевода
рак кожи	рак СОПР
меланома кожи	рак легкого
рак шейки матки	рак поджелудочной железы
рак влагалища	рак тела матки
рак глотки	рак поджелудочной железы
рак легкого	рак яичника
рак головы и шеи	рак толстого кишечника
рак пищевода	рак желудка
рак желудка	рак шейки матки
гепатоцеллюлярный рак	рак пищевода
рак мочевого пузыря	рак желудка
лимфомы non-Hodgkin	рак анального канала
рак гортани	рак влагалища
рак легкого	рак вульвы
рак пищевода	рак мочевого пузыря
рак желудка	рак щитовидной железы
гепатоцеллюлярный рак	рак желудка
рак поджелудочной железы	рак предстательной железы
рак мочевого пузыря	рак щитовидной железы
рак желудка	рак яичка
рак поджелудочной железы	рак пищевода
ИНЗО	рак желудка
рак желчного пузыря	рак поджелудочной железы
ИНЗО	рак мочевого пузыря
рак легкого	рак яичка
рак гортани	рак щитовидной железы
рак трахеи	рак яичника
рак легкого	рак поджелудочной железы
рак пищевода	ИНЗО
	рак тела матки

ретинобластома	саркома
<i>саркома костей</i>	ГИНЭО
саркома	лимфома Hodgkin
ГИНЭО	
<i>саркома костей</i>	
...семейной	Ирритация механическая
злокачественные опухоли, ассоциированные с курением	<i>рак губы</i>
<i>рак гортани</i>	<i>рак СОПР</i>
лимфома Hodgkin	Кесарево сечение
<i>рак почки</i>	при рождении
<i>лимфома Hodgkin</i>	<i>солитарные злокачественные опухоли у детей</i>
лимфомы non-Hodgkin	Крипторизм
<i>лимфомы non-Hodgkin</i>	<i>рак яичка</i>
меланома кожи	НЮЯ
<i>меланома кожи</i>	
<i>рак почки</i>	Курение
рак головы и шеи	<i>рак кожи</i>
<i>рак почки</i>	<i>рак губы</i>
рак гортани	<i>рак СОПР</i>
<i>рак гортани</i>	<i>рак глотки</i>
рак желудка	<i>рак гортани</i>
<i>рак желудка</i>	<i>рак трахеи</i>
ГИНЭО	<i>рак легкого</i>
рак желчного пузыря	<i>рак пищевода</i>
<i>холангиокарцинома</i>	<i>рак желудка</i>
ГИНЭО	<i>гепатоцеллюлярный рак</i>
рак кожи	<i>холангиокарцинома</i>
<i>рак кожи</i>	<i>рак поджелудочной железы</i>
рак легкого	<i>рак толстого кишечника</i>
<i>рак легкого</i>	ГИНЭО
<i>рак почки</i>	<i>рак анального канала</i>
рак пищевода	<i>рак молочной железы</i>
<i>рак пищевода</i>	<i>рак яичника</i>
рак поджелудочной железы	<i>рак шейки матки</i>
<i>рак поджелудочной железы</i>	<i>рак влагалища</i>
рак предстательной железы	<i>рак вульвы</i>
<i>рак почки</i>	<i>рак почки</i>
<i>рак предстательной железы</i>	<i>рак мочевого пузыря</i>
рак толстого кишечника	<i>аденокарциномный рак</i>
<i>рак толстого кишечника</i>	<i>синаназальный рак</i>
рак трахеи	<i>лимфома Hodgkin</i>
<i>рак трахеи</i>	
рак шейки матки	Лечение
<i>рак шейки матки</i>	вемурафенибом
рак щитовидной железы	<i>рак кожи</i>
<i>рак почки</i>	фототерапией
<i>рак щитовидной железы</i>	<i>рак кожи</i>
рак яичка	хлорнафизинном
<i>рак почки</i>	<i>рак мочевого пузыря</i>
<i>рак яичка</i>	циклофосфамидом
рак яичника	<i>рак мочевого пузыря</i>
ГИНЭО	
<i>рак фаллопиевой трубы</i>	Масса тела
	избыточная
	<i>рак слюнных желез</i>
	<i>рак пищевода</i>
	<i>рак желудка</i>
	<i>холангиокарцинома</i>
	<i>рак поджелудочной железы</i>
	<i>рак толстого кишечника</i>
	ГИНЭО

рак молочной железы
рак яичника
рак тела матки
рак почки
рак мочевого пузыря
рак предстательной железы
рак щитовидной железы
лимфома Hodgkin
лимфомы non-Hodgkin

избыточная (матери при беременности)
НЗЖИ

избыточная при рождении
солитарные злокачественные опухоли
у детей

с дефицитом при рождении
солитарные злокачественные опухоли
у детей

Менархе

раннее

рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки

Менопауза

поздняя

рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки

Начало половой жизни в раннем возрасте

рак шейки матки
рак влагалища

Неудовлетворительная гигиена полости рта

рак С ОПП
рак пищевода

Образование

матери (на низком уровне)

солитарные злокачественные опухоли
у детей

менее 10 лет

гепатоцеллюлярный рак

Ограничение физической активности

рак пищевода
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак тела матки

Пищевые продукты (и пища)

богатые жиром

рак толстого кишечника

богатые йодом

рак щитовидной железы

богатые кадмием

рак тела матки

рак предстательной железы

богатые насыщенными жирными кислотами
рак поджелудочной железы

богатые нитратами и нитритами

рак пищевода
рак желудка

богатые фолатами (в виде пищевых добавок)
рак предстательной железы

богатые фруктозой

рак поджелудочной железы

богатые холестерином

рак толстого кишечника

зараженные определенными видами грибами

рак пищевода
гепатоцеллюлярный рак

изготовленная при высокой температуре

рак поджелудочной железы

копченые

рак желудка
рак толстого кишечника

с высоким содержанием бензпирена

рак желудка

с недостатком витамина С и β-каротина

рак желудка

с недостатком витамина D

рак предстательной железы

с недостатком йода

рак щитовидной железы

с недостатком микроэлемента Мо

рак пищевода

с недостатком микроэлемента Se

рак желудка

с недостатком фруктов и овощей

рак пищевода
рак толстого кишечника

сушеные солью

рак желудка
рак пищевода
рак толстого кишечника

соленые или с высокой концентрацией соли
рак желудка

Плотность

..жесткой

высокая

рак молочной железы

..молочной железы

высокая

рак молочной железы

Подвержение воздействию

азокрасителей

рак мочевого пузыря

азосоединений

рак мочевого пузыря

акриламид	гепатоцеллюлярный рак
рак поджелудочной железы	рак почки
рак молочной железы	рак мочевого пузыря
аминобифенила	рак предстательной железы
рак мочевого пузыря	
асбеста (пыли)	2-нафтиламина
рак легкого	рак мочевого пузыря
рак яичника	неорганического соединения свинца
мезотелиома	рак желудка
аурамина	нитрозаминнов (в составе воздуха)
рак мочевого пузыря	рак глотки
	рак гортани
бензидина	оранжевого (ре)агента
рак мочевого пузыря	рак предстательной железы
винилхлорида	ортотолукдина
гепатоцеллюлярный рак	рак мочевого пузыря
N,N-диметилформамида	перфтороктановой кислоты
рак яичка	рак почки
диоксина	рак яичка
рак предстательной железы	полихлорированных бифенилов
саркома мягких тканей	гепатоцеллюлярный рак
дихлордифенилтрихлорметилметана (ДЦТ)	радоны
гепатоцеллюлярный рак	рак легкого
рак молочной железы	сажи или смолы
рак яичка	рак кожи
дихлорметана	сангвигарина
хронический карцинома	рак СОПР
рак молочной железы	сварочного дыма
лимфома non-Hodgkin	рак легкого
ионизирующего (радиоактивного) излучения	таляка
рак кожи	рак яичника
рак слюнных желез	тетрахлорэтилена
рак трахеи	гепатоцеллюлярный рак
рак легкого	рак шейки матки
рак пищевода	рак почки
рак желудка	рак мочевого пузыря
гепатоцеллюлярный рак	
рак поджелудочной железы	торотраста
рак молочной железы	хронический карцинома
рак влагалища	мезотелиома
рак почки	трихлорэтилена
рак мочевого пузыря	гепатоцеллюлярный рак
рак предстательной железы	рак шейки матки
рак щитовидной железы	рак почки
рак околощитовидной железы	рак мочевого пузыря
саркома мягких тканей	тетрахлордифенил-п-диоксины
саркома костей	рак легкого
мезотелиома	ультрафиолетового излучения
синхрональный рак	рак кожи
лимфомы non-Hodgkin	меланома кожи
карбософа (малатиона)	рак губы
рак предстательной железы	меланома глазного яблока
4,4 метилен бис (2-хлоранилина)	рак глазного яблока
рак мочевого пузыря	лимфомы non-Hodgkin
мышьяка и его неорганических соединений	хлорфенола
рак кожи	саркома мягких тканей
рак легкого	эндогенного (хронического) эстрогена
рак поджелудочной железы	

рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки

трихинит (пыль)
мезотелиома

этиленоксида
рак молочной железы

Положение

...семейное

холостяцкий образ жизни (у мужчин)
рак анального канала

...социально-экономическое

высокое

меланома кожи
рак предстательной железы
лимфома Hodgkin

низкое

рак пищевода
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак шейки матки
рак влагалища
рак вульвы
созимые злокачественные опухоли
у детей

Прим (продолжительный)

антибиотиков матерью до родов
саркома мягких тканей

антибиотиков сразу после рождения
саркома мягких тканей

гормонозаместительной терапии

ГНЗО
рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки
лимфомы non-Hodgkin

дигоксина

рак молочной железы

диуретиков

рак почки

диэтилстилбестрола

рак молочной железы

диэтилстилбестрола матерью при беременности

рак шейки матки
рак влагалища
рак яичка

иммуносупрессантов

рак кожи
рак горлани
рак легкого
рак пищевода
рак желудка
рак анального канала

рак шейки матки
рак влагалища
рак вульвы
рак почки
рак мочевого пузыря
саркома мягких тканей
рак глазного яблока
лимфома Hodgkin
лимфомы non-Hodgkin

ингибиторов протонной помпы
рак желудка

НПВП

рак почки

оральных контрацептивных препаратов

гепатоцеллюлярный рак
рак молочной железы
рак шейки матки
лимфомы non-Hodgkin

пиоглиптоза

рак мочевого пузыря

спазмолитических (определенных) препаратов

рак пищевода

статинов

рак почки

тамоксифена

рак желудка
рак тела матки

эстрогенов

рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки

эстрогенов матери при беременности НЭЖЯ

Принадлежность

...расовая

азиаты

рак СОПР
рак глотки
рак пищевода
рак печени
холангиокарцинома

светлокожие люди

рак кожи
меланома кожи
рак губы
рак легкого
рак поджелудочной железы
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак яичника
рак влагалища
рак вульвы
рак почки
рак мочевого пузыря
рак яичка
меланома

злокачественные опухоли глаза
лимфома Нодда

темнокожие люди

рак СОПР
рак глотки
рак пищевода
рак печени
рак поджелудочной железы
рак анального канала
рак молочной железы
злокачественные опухоли стромы
по яичку, яичка
рак шейки матки
рак влагалища
рак предстательной железы

латиноамериканцы

рак яичника
рак шейки матки
рак влагалища

...этническая

евреи-ашкенази

рак поджелудочной железы
рак молочной железы
рак тела матки

бразильцы

аденокарциномный рак

Проживание

в высокогорьях

рак желудка

в местах с загрязненным атмосферным воздухом

рак легкого

в местности рядом с заводом по сжиганию промышленных отходов

саркома мягких тканей

в помещении с загрязненным воздухом

рак легкого

в подвальном помещении

рак легкого

Работа

в заправочных станциях

рак предстательной железы

в ночную смену

рак молочной железы

в печатных процессах

рак почки

в салонах красоты

рак слюнных желез
лимфома non-Hodgkin

в химической чистке

рак пищевода
гематологический рак
рак шейки матки
рак почки
рак мочевого пузыря

в шахтах

рак легкого

каменщика

рак легкого
саркома костей

кузнеца

саркома костей

малыра

рак легкого
рак мочевого пузыря
мезотелиома

саловника

саркома мягких тканей

сварщика

рак легкого

столяра

рак желудка
саркома костей

художника

рак легкого
рак мочевого пузыря
мезотелиома

...связанный с индустрией или эксплуатацией (применением)

алюминия

рак мочевого пузыря

анилиновых красок

рак мочевого пузыря

асбеста

рак слюнных желез
рак горлани
рак трахеи
рак легкого
рак желудка
рак толстого кишечника
рак яичника
стенокардиальный рак

бериллия

рак легкого

древесины

рак слюнных желез
рак трахеи
рак легкого
рак желудка
саркома костей
стенокардиальный рак

железа

рак легкого

кадмия (и его соединений)

рак легкого
рак тела матки
рак почки
рак предстательной железы

красок

рак мочевого пузыря

кремня	рак фаллопиевой трубы рак тела матки
минеральных масел	многочисленные рак шейки матки
мышьяка и его неорганических соединений	отсутствие рак молочной железы рак яичника рак фаллопиевой трубы рак тела матки лимфомы non-Hodgkin
никеля	Рост большой при рождении солонные злокачественные опухоли у детей
резины и резиновых изделий	высокий рак легкого рак поджелудочной железы рак толстого кишечника рак толстого кишечника рак молочной железы рак яичника рак тела матки рак почки рак предстательной железы рак яичка рак щитовидной железы саркома костей лимфома Hodgkin лимфомы non-Hodgkin
силиция	Сексуальное мультисексуальное рак легкого рак толстого кишечника рак влагалища рак шейки матки рак влагалища
текстиля	Состояние аутоиммунное рак легкого рак пищевода рак толстого кишечника рак влагалища рак вульвы рак почки рак мочевого пузыря лимфома Hodgkin
формальдегида	рак желудка
...хрома	рак кожи рак слюнных желез рак легкого рак легкого
цемента	рак слюнных желез
...связанная с дизельными двигателями	рак легкого
...связанная с дублированием кожи	рак мочевого пузыря рак предстательной железы слоняющаяся карцинома
...связанная с минеральными маслами	рак легкого
Рефлюкс	гастроэзофагеальный рак горла рак пищевода дуоденогастральный рак желудка
Роды	{первые} в раннем возрасте рак шейки матки малочисленные рак молочной железы рак яичника

рак почки	бетелья
рак мочевого пузыря	рак СОРР
саркома мягких тканей	гепатоцеллюлярный рак
рак глазного яблока	холангиокарцинома
лимфома Hodgkin	
лимфомы non-Hodgkin	
после вазэктомии	горячего mates
рак предстательной железы	рак пищевода
	рак мочевого пузыря
после гастрэктомии	горячих напитков и пищи
рак поджелудочной железы	рак пищевода
рак толстого кишечника	
	малого количества жидкостей
после гистерэктомии	рак мочевого пузыря
рак влагалища	
рак почки	марихуаны
после оофорэктомии	рак СОРР
рак толстого кишечника	рак глотки
	рак горла
после повреждения спинного мозга	рак пищевода
рак мочевого пузыря	
после резекции желудка	нас(вай)а
рак желудка	рак СОРР
рак поджелудочной железы	рак почки
Употребление	некурительных табачных изделий
алкоголя	рак губы
рак губы	рак СОРР
рак СОРР	рак глотки
рак глотки	рак горла
рак горла	рак пищевода
рак пищевода	рак поджелудочной железы
рак желудка	
гепатоцеллюлярный рак	растений, содержащих аристолохиновую
холангиокарцинома	кислоту
рак поджелудочной железы	рак почки
рак толстого кишечника	рак мочевого пузыря
ГИНЖО	
рак молочной железы	Цвет
рак тела матки	...глаз
	светлый
	рак кожи
	меланома кожи
	меланома глазного яблока
анаболических стероидов	
гепатоцеллюлярный рак	...кожи
рак предстательной железы	светлый
	рак кожи
	меланома кожи

ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Адеиоз склерозирующий (молочной железы)

рак молочной железы

Аденома

атипическая (щитовидной железы)

рак щитовидной железы

желудка

рак желудка

желчного пузыря

рак желчного пузыря

паращитовидной железы

рак паращитовидной железы

печени

гепатоцеллюлярный рак

толстого кишечника

рак толстого кишечника

фолликулярная (щитовидной железы)

рак щитовидной железы

Аденоматозный узел гиперпластический (щитовидной железы)

рак щитовидной железы

Аденомиоз

рак щитовидной железы

Актинический

кератоз

рак кожи

хейлит

рак губы

Анемия пернициозная

рак желудка

Аутоиммунный тиреоидит

рак молочной железы

рак щитовидной железы

Ахалазия кардии

рак пищевода

Балезия

гастроэзофагеальная рефлюксная

рак пищевода

рак гортани

желчнокаменная

рак желчных путей

рак поджелудочной железы

рак толстого кишечника

мочекаменная

рак почки

целиакия

рак пищевода

рак тонкого кишечника

лимфомы non-Hodgkin

Bowen

рак кожи

рак губы

Crohn

рак толстого кишечника

рак толстого кишечника

рак анального канала

Hansen

(см. проказа)

Lyme

лимфомы non-Hodgkin

Mafluc.

НЭЗоя

саркома костей

Menetrier

рак желудка

Ollier

НЭЗоя

саркома костей

Paget

остеосаркома

Parkinson

рак молочной железы

рак тела матки

рак почки

Queyral

рак кожи

Бородавка

кожа

рак кожи

влагалища

рак влагалища

вульвы

рак вульвы

Бородавчатый предрак (губы)

рак губы

Бронхит

...хронический

рак трахеи

рак легкого

Воспалительные процессы хронические (кожи)

рак кожи

Гастрит атрофический

рак пищевода

рак желудка

GINZO

Гиперкератоз (губы) ограниченный

рак губы

Гиперпаратиреоидизм (первичный)

рак паращитовидной железы

Гиперплазия атипическая

...молочной железы

протоковая <i>рак молочной железы</i>	Кандидоз полости рта <i>рак СОПР</i>
долевая <i>рак молочной железы</i>	Кератоакантома кожи <i>рак кожи</i>
...эндометрия <i>рак тела матки</i>	губы <i>рак губы</i>
...парацитарной железы <i>рак парацитарной железы</i>	Кератоз актинический (губы) <i>рак губы</i>
Гипертензия <i>рак почки</i>	актинический (кожи) <i>рак кожи</i>
Грыжа паховая у детей <i>рак яичка</i>	некурительного табака <i>рак СОПР</i>
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы <i>рак пищевода</i>	Кисты холедохальные <i>рак печени</i> <i>рак желчных путей</i>
Диабет сахарный <i>рак желудка</i> <i>рак поджелудочной железы</i> <i>гепатоцеллюлярный рак</i> <i>хolangиокарцинома</i> <i>рак толстого кишечника</i> <i>ГИНЭЛ</i> <i>рак молочной железы</i> <i>рак яичника</i> <i>рак тела матки</i> <i>рак почки</i> <i>рак мочевого пузыря</i> <i>рак щитовидной железы</i>	Кожный рог кожи <i>рак кожи</i> губы <i>рак губы</i>
Дистензия яичка <i>рак яичка</i>	Кондилома (остроконечная) вульвы <i>рак вульвы</i> кожи <i>рак кожи</i> губы <i>рак губы</i>
Дисплазия слизистой оболочки гортани <i>рак гортани</i>	Красная волчанка дискоидная <i>рак кожи</i> системная <i>рак губы</i> <i>рак пути</i> <i>рак щитовидной железы</i> <i>лимфома non-Hodgkin</i>
Желчный пузырь обызвествленный (фарфоровый) <i>рак желчного пузыря</i>	Лейкоплакия губы <i>рак губы</i> СОПР <i>рак СОПР</i> глотки <i>рак глотки</i> голосовых связок <i>рак гортани</i>
Заболевания ...аутоиммунные <i>рак легкого</i> <i>рак пищевода</i> <i>рак толстого кишечника</i> <i>рак влагалища</i> <i>рак вульвы</i> <i>рак почки</i> <i>рак мочевого пузыря</i> <i>лимфома Hodgkin</i>	Лимфедема <i>саркома мягких тканей</i>
...инфекционные вызываемые <i>Mycobacterium</i> лепра <i>рак кожи</i> туберкулез кожи <i>рак кожи</i>	Лишай опоясывающий <i>рак губы</i> красный плоский <i>рак губы</i>
...перiodонтальные <i>рак поджелудочной железы</i>	
...почеч хронические (терминальная стадия) <i>рак почки</i>	

<i>рак С О П Р</i>	<i>кожи</i>
<i>склеротрофический</i>	<i>рак кожи</i>
<i>рак вульвы</i>	<i>мочевого пузыря (уротеллиальная)</i>
Меланоцитоз окулодермальный	<i>рак мочевого пузыря</i>
<i>меланома глазного яблока</i>	<i>сигмоидальная</i>
Метаболический синдром	<i>сигмоидальный рак</i>
<i>гепатоэпителиальный рак</i>	СОПР
<i>рак поджелудочной железы</i>	<i>рак С О П Р</i>
<i>рак толстого кишечника</i>	
Мононуклеоз инфекционный	Папилломатоз
<i>лимфома Hodgkin</i>	<i>рецидивирующий респираторный</i>
<i>лимфомы non-Hodgkin</i>	<i>рак гортани</i>
	<i>рак трахеи</i>
	<i>рак легкого</i>
Невус	<i>мочевого пузыря</i>
<i>атипический (диспластический)</i>	<i>рак мочевого пузыря</i>
<i>меланомы кожи</i>	
<i>меланома глазного яблока</i>	
<i>простой меланоцитарный</i>	
<i>меланомы кожи</i>	
Ноп	Пищевод
<i>меланома глазного яблока</i>	<i>короткий врожденный</i>
	<i>рак пищевода</i>
Отв	Barrett
<i>меланома глазного яблока</i>	<i>рак пищевода</i>
Sutton	
<i>меланома кожи</i>	
Неоплазия внутриэпителиальная	Пневмокониозы
<i>анальная</i>	<i>рак легкого</i>
<i>рак анального канала</i>	
<i>вагинальная</i>	Проказа
<i>рак влагалища</i>	<i>рак кожи</i>
<i>вульварная</i>	
<i>рак вульвы</i>	Псориаз
<i>тестикулярная</i>	<i>рак кожи</i>
<i>рак яичка</i>	
<i>цервикальная</i>	Раны (на коже) незаживающие (хронические)
<i>рак шейки матки</i>	<i>рак кожи</i>
Ожирение	
<i>рак поджелудочной железы</i>	Рубцы рубцовый
<i>рак тонкого кишечника</i>	<i>рак молочной железы</i>
<i>рак толстого кишечника</i>	
<i>1 ГНГО</i>	Сальпингит хронический
<i>рак молочной железы</i>	<i>рак фаллопиевой трубы</i>
<i>рак яичника</i>	
<i>рак яички</i>	Свищ анальный
<i>рак предстательной железы</i>	<i>рак анального канала</i>
<i>печени неалкогольное</i>	
<i>рак печени</i>	Синдром (несвязанный)
Панкреатит хронический	Cronkhite-Canada
<i>рак поджелудочной железы</i>	<i>рак толстого кишечника</i>
<i>1 ГНГО</i>	Mafluc
	<i>НЭЗ ОЯ</i>
Папиллома	<i>саркомы костей</i>
<i>внутрипротоковая</i>	McCune-Albright
<i>рак молочной железы</i>	<i>НЭЗ ОЯ</i>
<i>губы</i>	<i>саркомы костей</i>
<i>рак губы</i>	Paterson-Kelly
	<i>(см синдром Plummer-Vinson)</i>
	Plummer-Vinson
	<i>рак глотки</i>

<i>рак пищевода</i>	Хейлит
Sjögren	актинический
<i>лимфомы non-Hodgkin</i>	<i>рак губы</i>
Склерозирующее повреждение (комплексное)	постлучевой
<i>рак молочной железы</i>	<i>рак губы</i>
СПИД	хронический
<i>рак кожи</i>	<i>рак губы</i>
<i>гепатоцеллюлярный рак</i>	Manganotti
<i>рак анального канала</i>	<i>рак губы</i>
<i>рак вульвы</i>	Холангит склерозирующий первичный
<i>саркома мягких тканей</i>	<i>рак печени</i>
<i>лимфома Нодулярная</i>	<i>рак желчных путей</i>
<i>лимфомы non-Hodgkin</i>	Хондрома
<i>сальные злокачественные опухоли</i>	<i>хондросаркома</i>
<i>у детей</i>	Цирроз печени
Стоматит никотиновый	<i>рак печени</i>
<i>рак С ОНР</i>	Шистосомоз
Стриктура пищевода послеожоговая	<i>рак мочевого пузыря</i>
<i>рак пищевода</i>	Эмфизема легких
Тиреоидит	<i>рак легкого</i>
радиационный	Эндометриоз
<i>рак щитовидной железы</i>	яичника
Hashimoto	<i>рак яичника</i>
<i>рак щитовидной железы</i>	Эритроплазия Queyral
Трещина хроническая	<i>рак кожи</i>
губы	Эритроплакия
<i>рак губы</i>	СОПР
анальная	<i>рак С ОНР</i>
<i>рак анального канала</i>	глотки
Фиброаденома (молочной железы)	<i>рак глотки</i>
<i>рак молочной железы</i>	Язвенный колит неспецифический
Фиброз	<i>рак печени</i>
...подслизистый	<i>рак желчных путей</i>
полости рта	<i>рак толстого кишечника</i>
<i>рак С ОНР</i>	Язвы на коже и слизистой (хронические)
глотки	<i>рак кожи</i>
<i>рак глотки</i>	
...пульмонарный идиопатический	
<i>рак легкого</i>	

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Адреногенитальный синдром

НГГЯ

адренокортикальный рак

(см. адреногенитальный синдром)

Альбинизм окулокутанеальный

рак кожи

меланома кожи

Врожденная буллезная койкилодермия

(см. синдром Kandler)

Врожденная койкилодермия

(см. синдром Rothmund-Tomson)

Анемия Diamond-Blackfan

рак толстого кишечника

саркомы костей

Врожденная телеангиэктазическая эритема

(см. синдром Bloom)

Анемия Fanconi

рак кожи

рак СОПР

рак глианги

рак пищевода

гематоцеллюлярный рак

рак ануса/большого кишечника

рак шейки матки

рак легких

рак мочевого пузыря

сидионные злокачественные опухоли

у детей

Врожденный дискератоз

рак кожи

рак СОПР

Гонадальная дисгенезия (смешанная)

(см. смешанная гонадальная дисгенезия)

Дистормокогенетический зоб

рак щитовидной железы

Дисплазия Lutz-Lewandowsky

(см. эпидермодисплазия верруциформная)

Изолированная гемиперплазия

адренокортикальный рак

Атипия телеангиэктазия

меланома кожи

рак СОПР

рак желудка

рак поджелудочной железы

рак толстого кишечника

рак молочной железы

рак яичника

лимфома Hodgkin

лимфомы non-Hodgkin

Кистозный фиброз

гематоцеллюлярный рак

рак поджелудочной железы

рак тонкого кишечника

Комплекс Carpenter

НГОЯ

рак щитовидной железы

адренокортикальный рак

Метафизарная хондродисплазия, тип McKusik

(см. синдром гипоплазии хрящей и волос)

Болезнь

...гликогеновая I типа

гематоцеллюлярный рак

...гликогеновая III типа

гематоцеллюлярный рак

...Bourneville

(см. туберозный склероз)

...Corti

(см. гликогеновая болезнь III типа)

...Elejalde

(см. синдром Griscelli)

...Fergusson-Smith

рак кожи

...Forbes

(см. болезнь Con)

...von Gierke

(см. гликогеновая болезнь I типа)

...von Hippel-Lindau

ГНГЭО

рак почки

Нанизм McLIBREY

сильные злокачественные опухоли

у детей

Наследственная

...недостаточность альфа 1-антитрипсина

гематоцеллюлярный рак

...ретинобластома

меланома кожи

рак легкого

рак молочной железы

рак мочевого пузыря

саркомы мягких тканей

саркомы костей

ретинобластома

лимфомы non-Hodgkin

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...тирозинемия

гематоцеллюлярный рак

Наследственный

...гемохроматоз

гематоцеллюлярный рак

Врожденная адренальная гиперплазия

...лейомиоматоз и почечно-клеточный рак
рак почки

...множественный инфундибулокистозный
БКР
рак кожи

...множественный экзостоз
саркома костей

...панкреатит
рак поджелудочной железы

...папиллярный рак почки I типа
рак почки

Наследственные мутации в гене

... *ALK*
солитарные злокачественные опухоли
у детей

... *ASIP*
меланома кожи

... *BRCA1*
(см. синдром наследственного рака молочной
железы и рака яичника)

... *BRCA2*
(см. синдром наследственного рака молочной
железы и рака яичника)

... *BRIP1*
рак молочной железы
рак яичника

... *CBL*
НЭОЯ

... *CDK4*
меланома кожи

... *CDK2NA*
(см. синдром диспластического невуса
с семейной меланомой кожи)

... *CNEK2*
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак почки
рак предстательной железы
рак щитовидной железы
лимфома non-Hodgkin

... *EGFR*
рак легкого

... *EPSCAM*
(см. синдром Lynch)

... *MC1R*
меланома кожи

... *MDM2*
меланома кожи

... *PALB2*
рак поджелудочной железы
ГНЭО
рак молочной железы
рак яичника

... *PARK2*
рак яичника

... *RHOX2B*
солидные злокачественные опухоли
у детей

... *POLD1*
рак толстого кишечника
рак тела матки

... *POLE*
рак толстого кишечника
рак тела матки

... *RAD51*
рак молочной железы
рак яичника

... *RAD51K*
рак молочной железы
рак яичника

... *RAD51D*
рак молочной железы
рак яичника

Нейрофиброматоз I типа

ГИСО
I ННЭО,
адренокаринкальный рак
саркомы мягких тканей
саркомы костей
солидные злокачественные опухоли
у детей

Пигментная ксеродерма

рак кожи
меланома кожи
рак СОПР
рак губы
рак легкого
рак глазного яблока

Прогерия

(см. синдром Werner)

Рак почки, ассоциированный с недостаточностью сукцинатадегидрогеназы

рак почки
рак щитовидной железы

Семейный

...изолированный гиперпаратиреозизм
рак паращитовидной железы

...медуллярный рак щитовидной железы
рак щитовидной железы

...немедуллярный рак щитовидной железы
рак щитовидной железы

Смешанная гонадальная дисгенезия

НЭОЯ

Синдром

...аденокарциномы и проксимального
полипы желудка
рак желудка

...берликовского повреждения
(см синдром наймегенского повреждения)

...гиперпаратиреоидизма с опухолью челюсти

H3304

рак тела матки

рак почки

рак яички

рак паращитовидной железы

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...гипоплазия хрящей и волос

рак кожи

цифры pop-Hodgkin

...диспластического навуса с семейной
меланомой кожи

меланома кожи

рак легкого

рак лицевого

рак поджелудочной железы

рак молочной железы

чешотка моля

меланома слизистого яблока

...кардиофациокутаный

саркомы мягких тканей

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...конституционального MMR-дефицита

саркомы мягких тканей

...моздочный пестрой афеуплоидии

саркомы мягких тканей

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...наследственного диффузного рака желудка

рак желудка

рак молочной железы

...наследственного рака молочной железы
и яичника

рак желудка

солитарные карциномы

рак поджелудочной железы

рак толстого кишечника

рак молочной железы

рак яичника

H3304

рак фаллопиевой трубы

рак тела матки

рак предстательной железы

...наследственного смешанного полипоза

рак толстого кишечника

...неусообразного базальноклеточного рака
(см синдром Gorlin)

...наймегенского повреждения

рак толстого кишечника

рак молочной железы

рак предстательной железы

саркомы мягких тканей

лимфома *Hodgkin*

цифры pop-Hodgkin

...нечувствительности к андрогенам

H3304

рак яичка

...первичной семейной ГИСО

ГИСО

...персистирующих микроскопических протоколов

рак яичка

...предрасположенности к рабдоидной опухоли

рак яичника

саркомы мягких тканей

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...пруфридинг полимеразы-ассоциированного
полипоза

(см наследственные мутации в гене POLD1 и
в гене POLE)

...семейного аденоматозного полипоза

рак желудка

рак тонкого кишечника

рак толстого кишечника

рак щитовидной железы

аденокарциномный рак

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...семейного множественного атипического
навуса

(см синдром диспластического навуса с
семейной меланомой кожи)

...семейной плевровольномарной бластомы

H3304

рак щитовидной железы

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...ювеального полипоза

рак желудка

рак поджелудочной железы

рак тонкого кишечника

рак толстого кишечника

...Bannayan-Riley-Ruvulcaba

меланома кожи

...Bazex-Dupré-Christol

рак кожи

...Beckwith-Wiedemann

аденокарциномный рак

саркомы мягких тканей

солитарные злокачественные опухоли

у детей

...Birt-Hogg-Dubé

рак кожи

рак почки

...Bloom

рак кожи

рак СОРР

- рак глотки
рак пищевода
рак толстого кишечника
рак молочной железы
саркомы мягких тканей
саркомы костей
лимфомы non-Hodgkin
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...Brooke-Spiegler
рак кожи
рак стениных желез
- ...Carney-Stratakis
ГРСО
- ...Chediak-Higashi
рак кожи
- ...Cockayne тип IV
(см пигментная кератодерма)
- ...COMMON
(см ВАР-синдром предрасположенности к опухолям)
- ...Costello
рак мочевого пузыря
саркомы мягких тканей
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...Cowden
меланома кожи
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак яичника
НЭЗОЯ
рак тела матки
рак почки
рак мочевого пузыря
рак щитовидной железы
адренокортикальный рак
- ...DeSanctis-Cacchione
(см пигментная кератодерма)
- ...Denis-Drash
НЭЗОЯ
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...DICER1
(см синдром семейной плавропульмонарной бластомы)
- ...Down
НЭЗОЯ
рак яичка
- ...Edwards
(см трисомия 18)
- ...Gardner
рак поджелудочной железы
саркомы мягких тканей
- ...Fergusson-Smith
(см Болезнь Fergusson-Smith)
- ...Frasier
НЭЗОЯ
- ...Gorlin
рак кожи
НЭЗОЯ
саркомы мягких тканей
лимфома Hodgkin
лимфома non-Hodgkin
- ...Gorlin-Goltz
(см синдром Gorlin)
- ...Griselli
рак кожи
- ...Hermansky-Pudlak
рак кожи
- ...Howel-Evans
рак пищевода
- ...Huriez
рак кожи
- ...Kabuki
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...Kallmann
(см X-сцепленный нхтихоз)
- ...Kindler
рак кожи
рак СОПР
- ...Klinefelter
рак яичка
НЭЗОЯ
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...Langer-Giedion
(см. трихоринофалангеальный синдром)
- ...LEOPARD
(см синдром Noonan с лентигином)
- ...Li-Fraumeni
меланома кожи
рак СОПР
рак глотки
рак гортани
рак легких
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак яичника
адренокортикальный рак
саркомы мягких тканей
саркомы костей
солитарные злокачественные опухоли
у детей
- ...Louis Bar
(см атакия телеангиэктазия)

...Lynch

халигивокарцинома
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак тонкого кишечника
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак яичника
рак фаллопиевой трубы
рак тела матки
рак шейки матки
рак почки
рак мочевого пузыря
рак предстательной железы
адренокортикальный рак

...MEN1

ГРПЭО
рак паращитовидной железы
адренокортикальный рак

...MEN2a

рак щитовидной железы
рак паращитовидной железы
адренокортикальный рак

...MEN2b

рак щитовидной железы
адренокортикальный рак

...Morris

(см синдром нечувствительности
к андрогенам)

...Muir-Torres

рак кожи

...MUTYH-ассоциированного полипоза

рак желудка
рак тонкого кишечника
рак толстого кишечника
рак яичника
рак тела матки
рак мочевого пузыря

...Nikawa-Kuroki

(см синдром Kabuki)

...Noonan

рак яичка
саркома мягких тканей
сильные злокачественные опухоли
у детей

...Noonan с лейкоэнцефалитом

меланомы кожи
сильные злокачественные опухоли
у детей

...NTHL1-ассоциированного полипоза

рак толстого кишечника

...Patni

(см трисомия 13)

...Pendred

рак щитовидной железы

...Perlman

сильные злокачественные опухоли
у детей

...Peutz-Jeghers

рак легкого
рак тимового
рак желудка
рак поджелудочной железы
рак тонкого кишечника
рак толстого кишечника
рак молочной железы
рак яичника
НЭЖЛ
рак шейки матки
НГОЯ
синангаальный рак

...RAPADILINO

саркома костей
лимфомы non-Hodgkin

...Revesz

(см врожденный дискератоз)

...Reifenstein

(см синдром нечувствительности
к андрогенам)

...Richner-Hanhart

(см наследственная пирозинемия)

...Rombo

рак кожи

...Rothmund-Thomson

рак кожи
саркома костей

...RNF43-ассоциированного зубчатого полипоза

рак толстого кишечника

...SBLA

(см синдром Li-Fraumeni)

...Schöpf-Schultz-Passarge

рак кожи

...Simpson-Golabi-Beckmel

сильные злокачественные опухоли
у детей

...Sipple

(см синдром MEN2a)

...Sotos

сильные злокачественные опухоли
у детей

...Sugio-Kaji

(см трихориофангангальный синдром)

...Swyer

НЭЖЛ

...Turcot

рак кожи
рак толстого кишечника
рак щитовидной железы
адренокортикальный рак

...Turner <i>НЭЗЛЯ</i> <i>солитарные злокачественные опухоли</i> <i>у детей</i>	
...WAGR <i>солитарные злокачественные опухоли</i> <i>у детей</i>	
...Wermer (см. синдром MEN.)	
...Werner <i>рак кожи</i> <i>меланома кожи (и синоназальная)</i> <i>рак щитовидной железы</i> <i>саркомы мягких тканей</i> <i>саркомы костей</i>	
...Wiskott-Aldrich <i>лимфома Hodgkin</i> <i>лимфома non-Hodgkin</i>	
...Zinsser-Engman-Cole (см. врожденный дискератоз)	
Смешанная гонадальная дисгенезия <i>НЭЗЛЯ</i>	
Трисомия 13 <i>солитарные злокачественные опухоли</i> <i>у детей</i>	
Трисомия 18 <i>солитарные злокачественные опухоли</i> <i>у детей</i>	
Трихоринофаллигальный синдром <i>саркомы костей</i>	
Туберозный склероз <i>ГИНГЮ</i> <i>рак почки</i>	
Эпидермодисплазия верруциформная <i>рак кожи</i>	

Эпидермолиз <i>дистрофический буллезный</i> <i>рак кожи</i> <i>пограничный буллезный</i> <i>рак кожи</i> <i>простой буллезный</i> <i>рак кожи</i> Dowling-Meera (см. простой буллезный эпидермолиз) Hallopeau-Siemens (см. дистрофический буллезный эпидермолиз) Herlitz (см. пограничный буллезный эпидермолиз) Koeber (см. простой буллезный эпидермолиз) non-Herlitz (см. пограничный буллезный эпидермолиз) Weber-Cockayne (см. простой буллезный эпидермолиз)	
---	--

ВAP1-синдром предрасположенности к опухолям <i>меланома кожи</i> <i>рак легкого</i> <i>холангиокарцинома</i> <i>рак почки</i> <i>мезотелиома</i> <i>меланома глазного яблока</i>	
---	--

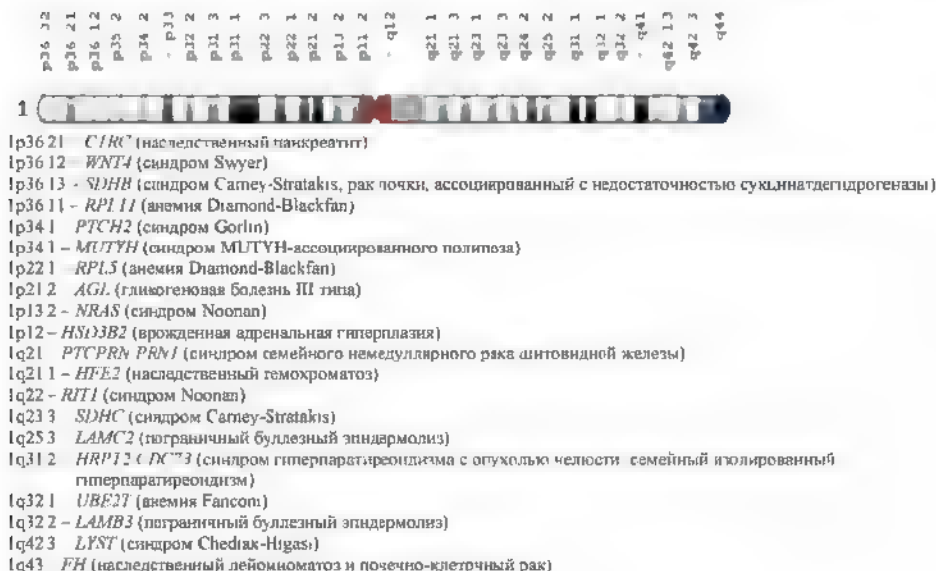
PTEN-ассоциированный синдром гамартом и опухолей	
---	--

меланома кожи

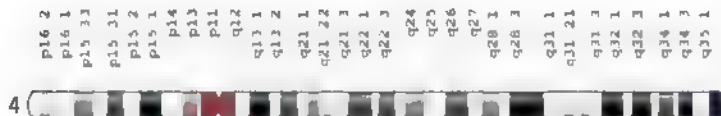
WT1-связанные наследственные расстройства <i>НЭЗЛЯ</i>	
--	--

X-сцепленный нистиз <i>рак яичка</i>	
--	--

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНОВ В ХРОСОМОМАХ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В НАСЛЕДСТВЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



- 3p25.3 *FANCD3* (анемия Fanconi)
 3p25.2 *RAF1* (синдром Noonan, синдром Noonan с лентигинизмом)
 3p25.1 *RAD4* (пигментная ксеродерма)
 3p22.2 - *MLH1* (синдром Muir Torc синдром Turcot, синдром Lynch, синдром конституционального MMR-дефицита)
 3p21.31 *COL1A1* (дистрофический буллезный эпидермолит)
 3p21.1 *BAP1* (BAP1-синдром предрасположенности к опухолям)
 3q13.3-q21.1 - *CASR* (семейный изолированный гиперпаратиреонизм)
 3q24 *HPV3* (синдром Hermansky-Pudlak)
 3q26.2 *TERC* (синдром Zinsser-Engman-Cole)
 3q29 - *RPL35A* (анемия Diamond-Blackfan)



- 4p13 *PHOX2B* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *PHOX2B*)
 4q12 - *KIT* (синдром первичной семейной ГИСО)
 4q12 - *PDXFRA* (синдром первичной семейной ГИСО)
 4q22.3 *SMARCA1* (синдром Hirsch)
 4q24 - *OCA5* (окулокутанеальный альбинизм)



- 5p15.33 - *TERT* (синдром Zinsser-Engman-Cole)
 5p15.33 - *SDHA* (синдром Carney-Stratakis)
 5p15.33 *TRIP13* (синдром мозаичной пестрой анеуплоидии)
 5p13.2 - *SLC45A2* (окулокутанеальный альбинизм)
 5q14.1 - *HPS2 APS3B1* (синдром Hermansky-Pudlak)
 5q14.1 *MSH3* (синдром семейного аденоматозного полипоза)
 5q22.2 *APC* (синдром семейного аденоматозного полипоза, синдром Turcot, синдром аденокарциномы и проксимального полипоза желудка)
 5q32 *SPINK1* (наследственный панкреатит)
 5q35.3 *NSD1* (синдром Sotos)



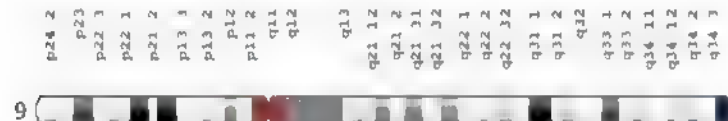
- 6p24.2 *GCM2* (семейный изолированный гиперпаратиреонизм)
 6p22.3 *HPS7 DFNBP1* (синдром Hermansky-Pudlak)
 6p22.2 - *HFE1* (наследственный гемохроматоз)
 6p21.33 *CYP21A2* (врожденная адренальная гиперплазия)
 6p21.31 *RPS10* (анемия Diamond-Blackfan)
 6p21.31 - *FANCD3* (анемия Fanconi)
 6p21.1 - *POLH* (пигментная ксеродерма)
 6q25.1 *TYR/DFNA1* (диспропорционально генетический юб)
 6q26 - *PARK2* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *PARK2*)



- 7p22.1 *PMS2* (синдром Lynch, синдром Turcot, синдром конституционального MMR дефицита)
 7p11.2 *EGFR* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *EGFR*)
 7q11.23 *POR CYPOR* (врожденная адrenalная гиперплазия)
 7q22.1 – *HFE3 THK2* (наследственный гемохроматоз)
 7q22.3 – *SLC6A4/PDS* (дисгормоногенетический зоб, синдром Pendred)
 7q31.2 *CFTR* (наследственный панкреатит, кистозный фиброз)
 7q34 *BRAF1* (синдром Noonan с лентигиозом, кардиофасцикутанный синдром)
 7q34 – *PRSS1* (наследственный панкреатит)



- 8p12 *RECQL2 WRN* (синдром Werner)
 8p11.23 – *STAR* (врожденная адrenalная гиперплазия)
 8q21.3 – *NBS1 NBN* (синдром неймегенского повреждения)
 8q24.3 *RECQL4* (синдром Rothmund-Tompson, синдром RAPADILINO)
 8q24.11 – *FVH1* (наследственный множественный экзостоз, трихориофалангеальный синдром)
 8q23.3 *TRPS1* (трихориофалангеальный синдром)
 8q24.22 – *TG* (дисгормоногенетический зоб)
 8q24.3 *CYP11B1* (врожденная адrenalная гиперплазия)

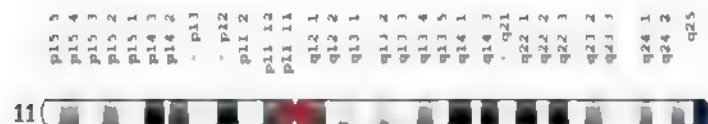


- 9p23 *TYRP1* (окулокутанеальный альбинизм)
 9p21.3 – *CDKN2A* (синдром семейного множественного атипического невуса)
 9p13.3 – *RMRP* (синдром типоплазии хрящей и волос)
 9p13.3 *FANCG* (анемия Fanconi)
 9q22.33 – *TGFBR1* (болезнь Fergusson-Smith)
 9q22.23 – *FOXO1* (синдром семейного неметулярного рака щитовидной железы)
 9q22.32 *FANCC* (анемия Fanconi)
 9q22.32 *PITCH1* (синдром Gorlin)
 9q22.33 – *XPI* (пигментная ксеродерма)
 9q33.3 *NR5A1* (синдром Swyer)
 9q34.13 *TSC1* (туберозный склероз)



- 10q11.21 *RET* (MEN2a, MEN2b)
 10q21.2 *PTC1* (синдром семейного неметулярного рака щитовидной железы)
 10q22.2-q22.3 *LRMDA* (окулокутанеальный альбинизм)

- 10q22.3 - *RPS24* (анемия Diamond-Blackfan)
 10q23.2 - *BMPRIA* (синдром ювенильного полипоза)
 10q23.31 - *PTEN* (PTEN ассоциированный синдром гамартром, синдром Cowden, синдром Bannayan-Riley-Ruvalcaba)
 10q24.2 - *HPS1* (синдром Hermansky-Pudlak)
 10q24.32 - *HPS6* (синдром Hermansky-Pudlak)
 10q24.32 - *SUP1* (наследственный множественный инфундибулокистозный БКР)
 10q24.32 - *CYP17A1* (врожденная надпочечниковая гиперплазия)
 10q25.1 - *COL17A1* (пограничный буллезный эпидермолиз)
 10q25.3 - *HABP2* (синдром семейного немедуллярного рака щитовидной железы)



- 11p15.5 - *HRAS* (синдром Costello)
 11p15.4 - *CDKN1C* (синдром Beckwith-Wiedeman)
 11p15.1 - *HPS3* (синдром Hermansky-Pudlak)
 11p14.3 - *FANCF* (анемия Fanconi)
 11p13 - *WT1* (синдром Frasier, синдром Denys-Drash, синдром WAGR)
 11p11.2 - *DOB2* (пигментная кератодерма)
 11p11.2 - *EXT2* (наследственный множественный экзостоз)
 11q12.3 - *HFE3* (наследственный гемохроматоз)
 11q13.1 - *MEN1* (синдром MEN1, семейный изолированный гиперпаратиреозидизм)
 11q14.3 - *TYR* (окулокутанеальный альбинизм)
 11q21 - *CEP57* (синдром мозаичной пестрой анеуплоидии)
 11q22.3 - *ATM* (атаксия телеангиэктазия)
 11q23.1 - *SDHD* (синдром Carney-Stratakis)
 11q23.3 - *CBI* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *CBI*)
 11q23.3 - *SLC37A4* (гликогеновая болезнь I типа)



- 12p12.1 - *KRAS* (синдром Noonan, кардиофасцикутантный синдром)
 12q13.12 - *DHH* (синдром Swyer)
 12q13.13 - *AMHR2* (синдром персистирующих мулловых протоков)
 12q13.13 - *KRT5* (простой буллезный эпидермолиз)
 12q13.12 - *KMT2D* (синдром Kabuki)
 12q13.2 - *RPS26* (анемия Diamond-Blackfan)
 12q14.1 - *CDK4* (синдром семейного множественного атипичического невуса)
 12q14.2 - *SRGAP1* (синдром семейного немедуллярного рака щитовидной железы)
 12q15 - *MIM2* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *MIM2*)
 12q24.13 - *PTPN11* (синдром Noonan, синдром Noonan с лентигиозом)
 12q24.31 - *HPD* (гиперинемия 3-го типа)
 12q24.33 - *POLE* (синдром пролиферации полимеразы-ассоциированного полипоза)



- 13q13.1 - *BRCA2* (синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника, анемия Fanconi)

13q14.2 – *RB1* (наследственная ретинобластома)

13q33.1 – *ERCC5* (пигментная ксеродерма)



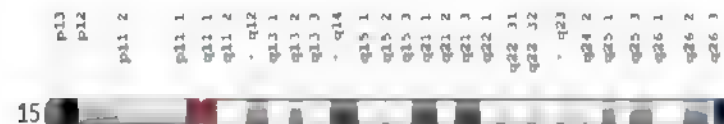
14q12 – *TINF2* (синдром Zinsser-Engman-Cole)

14q21.2 – *FANCM* (анемия Fanconi)

14q24.3 – *MLH3* (синдром Lynch)

14q32.13 – *SERPINA1* (наследственная недостаточность альфа-1-антитрипсина)

14q32.13 – *PCF-R1 MNG1* (синдром семейной альвеолульмонарной бластомы, синдром семейного немелллярного рака щитовидной железы)



15q12-q13.1 – *OCA2* (окулокутанеальный альбинизм)

15q13.3 – *GREM1* (синдром наследственного смешанного полипоза)

15q15.1 – *RAD51* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *RAD51*, anemia Fanconi)

15q15.1 – *BUB1B* (синдром мозаичной пестрой анеуплоидии)

15q21.1 – *SLC24A5* (окулокутанеальный альбинизм)

15q21.1 – *HPS9 BLOC1S6* (синдром Hermansky-Pudlak)

15q21.1 – *DUOX2* (дисгормонагенетический зоб)

15q21.2 – *MYO5A* (синдром Griscelli)

15q21.3 – *RAB27A* (синдром Griscelli)

15q22.31 – *MAP2K1* (синдром Noonan с лентигозом, кардиофациокутаный синдром)

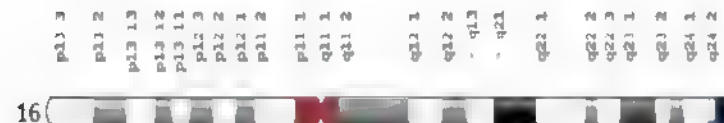
15q24.1 – *CYP11A1* (врожденная адренальная гиперплазия)

15q25.1 – *FAH* (тирозинемия I-го типа)

15q25.2 – *RPS17* (анемия Diamond-Blackfan)

15q26.1 – *BLM/RecQL3* (синдром Bloom)

15q26.1 – *FANCI* (анемия Fanconi)



16p13.3 – *TSC3* (туберозный склероз)

16p13.3 – *FANCP SLX4* (анемия Fanconi)

16p13.3 – *NTHL1* (синдром *NTHL1*-ассоциированного полипоза)

16p13.12 – *ERCC4* (пигментная ксеродерма, синдром Cockayne, anemia Fanconi)

16p13.11 – *MYH11* (синдром Rautz-Jeghers)

16p12.2 – *PALB2 FANCI* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *PALB2*, anemia Fanconi)

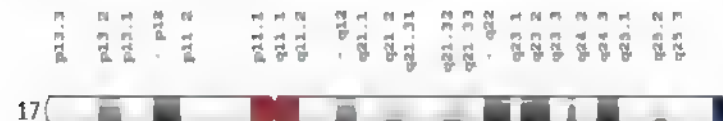
16q12.1 – *CYLD* (синдром Brooke-Spiegler)

16q22.1 – *CDH1* (синдром наследственного диффузного рака желудка)

16q22.2 – *TAT* (тирозинемия 2-го типа - синдром Richner-Hanhart)

16q24.3 – *FANCA* (анемия Fanconi)

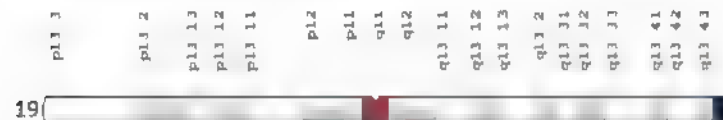
16q24.3 – *MCIR* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *MCIR*)



- 17p13.1 – *TP53* (синдром Ли-Фраумени)
 17p11.2 – *BHD FLCN* (синдром Бирт-Хогг-Дабел)
 17q11.2 – *NF1* (нейрофиброматоз 1 типа)
 17q12 – *RAD51D* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *RAD51D*)
 17q21.2 – *KRT14* (простой буллезный эпидермолиз)
 17q21.31 – *BRC A1* (синдром наследственного рака молочной железы и рака яичника)
 17q21.31 – *G6PC* (гликогеновая болезнь I типа)
 17q22 – *RAD51C FANCD* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *RAD51C*, анемия Фанconi)
 17q22 – *RNF43* (синдром *RNF43*-ассоциированного зубчатого полипоза)
 17q22 – *TRIM37* (наимиз MULIBRAY)
 17q24.2 – *PRKARIA* (комплекс Carney)
 17q23.2 – *BRIP1 FANCF* (анемия Фанconi)
 17q25.1 – *RHBDP2* (синдром Howel Evans)
 17q25.3 – *TMC6* (эпидермодисплазия верруциформная)



- 18q11.2 – *LAMA3* (пограничный буллезный эпидермолиз)
 18q21.2 – *SMAD4* (синдром ювенильного полипоза)



- 19p13.3 – *AMH* (синдром перенестирующих мюллеровых протоков)
 19p13.3 – *STK11* (синдром Peutz-Jeghers)
 19p13.3 – *MAP2K2* (кардиофациокутаный синдром)
 19p13.2 – *TSC* (синдром семейного немедулярного рака щитовидной железы)
 19p13.2 – *SMARCA4* (синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли)
 19p13.13 – *NFEX* (синдром Sotos)
 19p13.11 – *SLC5A5-NF9* (дисгормонагенетический зоб)
 19p – *EXT3* (наследственный множественный экзостоз)
 19q13.2 – *RPS19* (анемия Diamond-Blackfan)
 19q13.32 – *ERCC2* (пигментная кератодерма)
 19q13.32 – *HP88 BLOC183* (синдром Hartnansky-Pudlak)
 19q13.33 – *POL31* (синдром прерывания полимеразы-ассоциированного полипоза)



- 20p12.3 – *FERMT1* (синдром Kindler)
 20q11.22 – *ASIP* (расстройство, ассоциированное с наследственной мутацией в гене *ASIP*)

СПИСОК АББРЕВИАТУР

АИИЗО – Американский Институт по Исследованию Злокачественных Опухолей	AF – anemiaFanco.
АМФ – аденозинмонофосфат	AIN – anal intraepithelial neoplasia
АМФК – аденозинмонофосфат-киназа	AMP – adenosine monophosphate
БКР – базальноклеточный рак	AMPK – adenosine monophosphateprotein kinases
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	BI-RADS – Breast Imaging-Reporting and Data System
ГДФ – гуанозиндифосфат	BMI – body mass index
ГИНЭО – гастроинтестинальные нейроэндокринные опухоли	CFC syndrome – cardiofaciocutaneous syndrome
ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль	CIN – cervical intraepithelial neoplasia
ГТФ – гуанозинтрифосфат	EBV – Epstein-Bart virus
ДДТ – диэтилдифенилтрихлорметилметан	FAMMM – familial atypical multiple mole melanoma
ДИ – доверительный интервал	FA – Fanconi anemia
ЕС – Европейский Союз	FAP – familial adenomatosis polyposis
ИМТ – индекс массы тела	GST – glutathione S-transferase
КТ – компьютерная томография	HBV – hepatitis B virus
ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс	HCV – hepatitis C virus
МАИЗО – Международное Агентство по Исследованию Злокачественных Опухолей	HHV8 – human herpesvirus-8
МФИЗО – Мировой Фонд по Исследованию Злокачественных Опухолей	HIF – hypoxia-inducible factors
НГОЯ – негерминогенные опухоли яичка	HTV – human immunodeficiency virus
НГВП – нестероидные противовоспалительные препараты	HIV – human immunodeficiency virus-1
НРМК – наследственный рак молочной железы	HLA – human leukocyte antigen
НЭЗОЯ – неэпителиальные злокачественные опухоли яичника	HNPPC – hereditary non polyposis colorectal cancer syndrome
ПМКЩЖ – папиллярная микрокарцинома щитовидной железы	HPV – human papilloma virus
ПКР – плюскоклеточный рак	HSV2 – herpes simplex virus-2
РФК – реактивные формы кислорода	HTLV-1 – human T-cell lymphotropic virus
СОПР – слизистая оболочка полости рта	IARC – International Agency for Research on Cancer
СВПЗ – стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости	KSHV – Kaposi sarcoma herpes virus
СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита	MALT – mucosa-associated lymphoid tissue
СХО – сестринский хроматидный обмен	MAP – MUTYH-associated polyposis syndrome
ТИН – тестикулярная интраэпителиальная неоплазия	OC – oculocutaneous albinism
ТРФС – трихоринофалангеальный синдром	PDGF-1 – platelet derived growth factor-1
ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких	PHD – prolyl hydroxylase
УДФ-глюкуронилтрансфераза	ppm – parts per million
глюкуронилтрансфераза	PPNAD – primary pigmented nodular adrenocortical disease
УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение	PSA – prostate-specific antigen
УФ-индуцированный ультрафиолет-индуцированный	PCR – polymerase chain reaction
УФ-облучение – ультрафиолетовое облучение	RTS – Rothmund-Tomson syndrome
УФ-радиация – ультрафиолетовая радиация	SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results
УФ-эндонуклеаза – ультрафиолетовая эндонуклеаза	SPF – sun protection factor
УЗИ – ультразвуковое исследование	TART – testicular adrenal rest tumors
ФДГ-ПЭТ – фтордезоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография	TGF α – transforming growth factor α
ЦНС – центральная нервная система	TIN – testicular intraepithelial neoplasia
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	TSC – tuberous sclerosis complex
	USPSF – United States Preventive Service Task Force
	UVA – ultraviolet A fraction
	UVB – ultraviolet B fraction
	UVC – ultraviolet C fraction
	VAIN – vaginal intraepithelial neoplasia
	VIN – vulvar intraepithelial neoplasia
	VEGF – vascular endothelial growth factor
	WHO – World Health Organization

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Кужанова Т.В., Жилина С.С., Метельщикова Т.И. и др. Синдром Ли-Фраумени: описание клинического случая. *Педиатрия*. 2016; 93 (3): 102-108.
- 2 Локсатов М.М., Бухарин Т.Н., Олдибеков В.И. Дьяконова Е.Ю. Синдром Пойнта-Еггера: диагностические и лечебные возможности современной эндоскопической и транспиральной эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения. *Педиатрическая Фармакология*, 2016, 13 (4): 395-398.
- 3 Любченко Д.Н. Клинико-генетические варианты семейного рака толстой кишки. *Практическая Онкология* 2005, 6 (2): 132-136.
- 4 Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований глаза и его прилегающего аппарата (популяционные исследования). *Офтальмология*, 2015 12 (4): 64-74.
- 5 Одишвили И.Н., Писарева Л.Ф., Христенков А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире. *Сибирский Онкологический Журнал*, 2015, 5: 95-101.
- 6 Сибгатуллин Ф.И., Ишмухитов Е.Н., Суслинин Е.Н. и др. Первый генетически подтвержденный случай синдрома Блума в России. *Практическая Медицина* 2016; 7 (99): 102-105.
- 7 Abbo O., Puthugoda K., Brouchet L. et al. Wilms tumor, pleuropulmonary blastoma, and DICER1: case report and literature review. *World J Surg Oncol*, 2018 16: 164-167.
- 8 Abtob R.J., Zhou L.H. Treatment of epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*, 2009; 145 (1): 13-15.
- 9 Acosta A., Devila P.J., Izquierdo N.J. The eye in the Hermansky-Pudlak syndrome: a literature review. *JSM Genet Genomics*, 2017 4 (1): 1025-1030.
- 10 Acars I., Lumbroso-Le Rouic L., Gauthier-Villars M. et al. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 31-41.
- 11 Alfhar A., Fanconi anemia concurrent with an unusual thumb polydactyly: a case report. *Arch Bone Jt Surg*, 2016, 4 (2): 185-187.
- 12 Alfshar M., Janbabaei G., Bakram, M.A., Moosazadeh M. Ovarian and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of the odds ratios for ovarian use and the risk of bladder cancer. *PLoS ONE*, 2017, 12 (6): e0178527.
- 13 Alfar S., Razaan K., Ullah S. et al. A novel nonsense mutation in the STS gene in a Pakistani family with X-linked recessive ichthyosis including a very rare case of two homozygous female patients. *BMC Med Genet*, 2020, 21: 20-26.
- 14 Agaimy A., Vassos N., Croner R.S. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Rothman's disease): clinicopathologic spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5 (9): 852-862.
- 15 Agarwal A., Agarwal Sh. Swyer syndrome with gonadoblastoma: a clinicoradiological approach. *J Hum Reprod Sci* 2017 10: 65-68.
- 16 Aggarwal B.B., Van Kerkhof M.E., Iyer L.H. et al. Molecular targets of nutraceuticals derived from dietary spices: potential role in suppression of inflammation and tumorigenesis. *Exp Biol Med*, 2009, 234 (8): 825-849.
- 17 Aggarwal P., Aggarwal G. Buschke-Lowenstein tumor of the vulvar region: A rare entity in a rarer location. *Oncol Gastroenterol Hepatol Rep*, 2015, 4 (2): 107-109.
- 18 Agir H., Mackinnon C., Tan S.T. Li-Fraumeni syndrome: a case with 4 separate primary sarcomas and 5 sequential free flaps in the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008 66: 1714-1719.
- 19 Agrinhotri A., Agrinhotri D. Verrucous carcinoma: a study of 10 cases. *Indian J Oral Sci*, 2012 3 (2): 79-83.
- 20 Agrawal A.S., Kataria R. Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS): a rare anomaly the general surgeon must know about. *Indian J Surg*, 2015 77 (3): 217-221.
- 21 Ahmed A., Alsaaloun B. Nonfamilial juvenile polyposis syndrome with exon 5 novel mutation in SMAD 4 gene. *Case Rep Pediatr*, 2017 Article ID 532, 860.
- 22 Ahmad M.R., Pervaz M.Kh. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Pak J Med Res*, 2011 50 (2): 88-92.
- 23 Ahmed P.A., Llionnann C.C., Lndie N.B. Recurrent respiratory papillomatosis: a report of two cases and review of literature. *Niger J Paed*, 2014, 41 (1): 70-77.
- 24 Ahmed Z., Marshall M.B., Kucharszak J.C. et al. Lung cancer in transplant recipients. *Arch Surg*, 2004, 139: 902-906.
- 25 Aivaz O., Berkman S., Middleton L. et al. Comedonal and cystic fibrofolliculomas in Birt-Hogge-Dube syndrome. *JAMA Dermatol*, 2015, 151 (7): 770-774.
- 26 Ajouz H., Mukherji D., Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 164-168.
- 27 Akro O., Ekbohm A., Sparén P., Tretli S. Body size and testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (13): 1093-1096.
- 28 Al Sarakbi W., Worku D., Escobar P.F., Mokbe, K. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. *Internat J Surg Oncol* 2006, 3: 1-9.
- 29 Albuquerque A., Pessacourto Miranda H., Lopes J. et al. Liver transplant recipients have a higher prevalence of anal squamous intraepithelial lesions. *Br J Cancer* 2017 117: 1761-1767.
- 30 Aldrees S.S., Zoroquan P., Alghamdi S.A. et al. Conjunctival involvement of T-cell lymphoma in a patient with mycosis fungoides. *Case Rep Ophthalmol Medicine*, 2016, Article ID 4786498.
- 31 Alalgha E., Kafi Sh.E., Shazly M.A., Al-Agh A. Precocious puberty associated with testicular hormone-secreting Leydig cell tumor. *Cureus* 2019; 11 (12): e6441.
- 32 Alaoif R.K., Nassif M.O., Al-Hajjeh M.R. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: Review of the literature. *Avicenna J Med*, 2018 3: 67-77.
- 33 Albi E., Cataldi, S., Lazzarini A. et al. Radiation and thyroid cancer. *Int J Mol Sci*, 2017 18: 9, 921.
- 34 Aldhafra B.T. Ovarian dysgerminoma in two sisters. *J Fam Community Med*, 2008 15: 127-131.
- 35 Aldrees S.S., Zoroquan P., Alghamdi S.A. et al. Conjunctival involvement of T-Cell Lymphoma in a Patient with Mycosis Fungoides. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2016, Article ID 4786498.
- 36 Alciata M., Fateh-Moghadam H. Gardner syndrome. *J Ophthalmol Vis Res*, 2012, 7 (3): 257-260.
- 37 Alexandre N., Nicolas M.-S., Hubert B. et al. Diffuse large B-cell lymphoma chemotherapy reveals a combined immunodeficiency syndrome in cartilage hair hypoplasia. *Swiss Med Wkly*, 2018, 148: w14606.
- 38 Algaoul J., Kogevinas M., Silverman D.T. et al. Urinary pH, cigarette smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2011, 32 (6): 843-847.
- 39 Ali Elaw E.A., Abdalla A.R., Abdullah M.A. Adrenocortical adenoma in a Sudanese girl with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2019 20: 9: 6-8.
- 40 Ali Rage A.M., Mohamud A.O., Hassan Kadie M.A. Fanconi's anemia: rare aplastic anemia in ten-year-old boy in Mogadishu-Somalia: Case report. *Case Rep Clin Med*, 2015, 4: 271-274.
- 41 Ali Z., Yousef N., Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *ER Supplements*, 2013, 11: 81-91.

42. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N et al. Vulvar cancer epidemiology: clinical presentation, and management options. *Int J Women's Health* 2015; 7: 305-313.
43. Allen-Rhoades W, Whittle S B, Rainusso N. Pediatric solid tumors of infancy: an overview. *Pediatr Rev*, 2018; 39: 57-66.
44. Almourissen T, Badr H, AlMairafi B et al. Testicular cancer in Down syndrome with spinal cord metastases. *Urol Ann* 2016; 8: 503-505.
45. Alqutub A N, Masoodi I. A case of gastric polyp in an area of stomach following prolonged proton-pump therapy. *German Medical Science*, 2010; 8: 1612-3174.
46. Alshayba M.H. A giant intra-abdominal testicular seminoma. *Biomed Res*, 2010; 21 (3): 227-229.
47. Altamimi E., Alinsour R. Tyrosinemia type 2 presented as food allergy. *Int J Clin Med Image*, 2014; 1: 1-2.
48. Alier B.P., Gnn N., Savage Sh A et al. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer* 2013; 133 (6): 1513-1515.
49. Alzahran M., Robier A., Poutreau Y., Baahes D. A rare case of radiation-induced osteosarcoma of the ethmoid sinus. *Case Rep Otolaryngol*, 2011. Article ID 786202.
50. Al-Dhahri J.S., Al-Nuamey T.Kh., Dabir A.K., Al-Batn R.K. Pendergast's syndrome: a case report and review of literatures. *Med J Basrah University*, 2011; 29: 39-42.
51. Al-Mulla N., Belgaumi A.F., Teebi A. Cancer in Sotos syndrome: report of a patient with acute myelocytic leukemia and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004; 26: 204-208.
52. Annary M.F., Damato S., Halai D. et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of *IDH1* and *IDH2*. *Nature Genet*, 2011; 43 (12): 1262-1266.
53. An N. Oral Contraceptives use and liver cancer risk. *Medicine*, 2015; 94(43): 1-7.
54. Anderson J.E., Stark R.A. Li-Fraumeni syndrome: aortic tumor in a newborn followed by a choroid plexus tumor. *J Pediatr Surg Case Reps*, 2018; 33: 58-61.
55. Andrade A., Pralaviera S., Paes J.F. et al. Oral squamous papilloma: a view under clinical, fluorescence and histopathological aspects. *Einstein (São Paulo)*, 2019; 17 (2): eRC4624.
56. de Andrade F.C., Azeiteiro D.R., de Matos Pinto F.N. et al. Cowden syndrome: case report with site diagnosis. *J Syndromes* 2015; 2 (2): 3-5.
57. Anderson S., Björnsdóttir K., Agardsson T.K. et al. Tumors of the sublingual gland: a national clinicopathologic study of 29 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016. doi: 10.1007/s00405-016-4000-3.
58. Andrews J.R., Cho-Park Y.A., Ferry J. et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related solid lymphoma involving the heart and brain. *AIDS Res Treat*, 2011; Article ID 729854.
59. Ang T.L., Fock K.M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*, 2014; 55(12): 621-628.
60. Anchini C., Rizzo C.L., Longini M. et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: potassium ascorbate with ribose therapy in a syndrome with high neoplastic risk. *Anticancer Res* 2011; 31: 3973-3976.
61. Anis M.M., Razavi M.-M., Xiao X., Soliman A.M.S. Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018; https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.12.011.
62. Antônio J.R., Antônio C.R., Tridico A. et al. Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-Fluorouracil. *Am Bras Dermatol* 2016; 9, (Supl 1): S42-44.
63. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med* 2014; 371: 497-506.
64. Antunes H., Pereira B., Cunha I. Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature. *Lancet* 2013; 382: 1514.
65. Anwar M.I., Rashid A., Ghafoor R. et al. Kandler's syndrome: a report of five cases in a family. *J College Physicians Surgeons Pakistan* 2014; 24 (10): 763-765.
66. Aoude L.G., Wadi K., Bojesen A. et al. A *BAP1* mutation in a danish family predisposes to uveal melanoma and other cancers. *PLOS ONE* 2013; 8 (8): e72144.
67. Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. et al. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concepts* 2017; 7 (2): 1-6.
68. Apostolou P., Papanicolaou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer Targets and Therapy*, 2017; 9: 331-335.
69. Arakawa A., Ichikawa H., Kubo T. et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med*, 2021; 384 (3): 42-51.
70. Arakawa K., Ishihara S., Kawai K. et al. Asynchronous bilateral anastomosis site sigmoid colon cancer after enterosigmoidostomy: a case report. *World J Surg Oncol*, 2016; 14: 180-184.
71. Arani K.Sh. Clinical Features and Management of Cartilage-Hair Hypoplasia: A Narrative Review. *J Pediatr Rev*, 2015; 3 (1): e194.
72. Ariani V., Bernerchi, Gabriela M., Gehring, Uheyna G., Ruzon et al. Association of Chediak-Higashi Syndrome and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Acute Infection. *J Transm Dis Immun*, 2017; 1 (2): 12-16.
73. Arrabal-Polo M. A., Grón-Prado M.S., Orgaz-Molina J. et al. Clinical Manifestations of the Human Papillomavirus In Broeck D.V. (ed) Human Papillomavirus and related disease. *Int J Cancer* 2013; 133 (12): 2673-2683. doi: 10.1002/ijc.25623.
74. Ascoli V., Cozzi I., Vatrano S. et al. Mesothelioma families without inheritance of a *BAP1* predisposing mutation. *Cancer Genet*, 2016; 209: 381-387.
75. Asha M.L., Vini K., Chatterjee I., Paul P. verrucous carcinoma of buccal mucosa: a case report. *International J Adv Health Sci*, 2014; 1 (4): 19-23.
76. Asker H., Darwish N., Abdelgaber S., Eldomiaty A. Human Papilloma Virus in Skin Tags. *Egypt J Med Microbiol*, 2016; 25 (4): 113-118.
77. Asuquo M.E., Ikpeze I.A., Bassey E.E. and Ebughe G. Squamous cell carcinoma in south-eastern equatorial rain forest in Calabar, Nigeria. *Open Access J Plast Surg*, 2014; 9: 483-487.
78. Atkinson J.C., Harvey K.E., Domingo D.L. et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Dis*, 2008; 14 (5): 419-427.
79. Aysegül Cansu, Ali Ahmetoglu, Sibel Kul et al. nonfunctional islet cell tumor of the pancreas in a patient with tubulose sclerosis: a case report with literature review. *Clin Imaging Sci*, 2014; 4: 3-6.
80. Azarova A.M., Gauthier G., George R.E. Emerging importance of ALK in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol*, 2011; 21: 267-275.
81. Babu M.B., Banasi D., Mehta N. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: variant of Reed's syndrome - a rare case report. *ARJL*, 2016; 1: 1-5.
82. Baden L.R. Oral HPV associated papillomatosis in AIDS. *N Engl J Med*, 2016; 374: 2585.
83. Baglizzo L., Lindor N.M., Dows J.G. et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 193-201.

84. Bai Y, Wang X, Yang Y et al. Parity and bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis. *BMC Cancer* 2017, 17 31-39
85. Bakker J.L., de Winter J.P. A Role for ATM in hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov*, 2012, 2 (1), 14-15
86. Bales A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*, 2001 7 (6): 522-525
87. Bang B.W., Kim H.G. Endoscopic classification of intestinal metaplasia. *Korean J Helicobacter Upper Gastroint Res* 2013, 15 (2): 78-83
88. Banno K., Kisu L., Yanokura M. et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review). *Oncol Letts* 2013, 6 1184-1188
89. Bansal Sh, Shaikh S., Desai R.S. et al. Spectrum of apilions in a tertiary care hospital: an epidemiological study of 3009 indian patients. *Dermatol Online* 2017, 8 115-119
90. Bandishar H.J. Extracolonic manifestations of Lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg*, 2012, 25 103-110
91. Baquet C.R., Commiskey P., Mack K. et al. Esophagus cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Association*, 2005 97 (11): 1471-1478
92. Barahona-Gamdo J., Aguirre-Guerrero R., Gutierrez-Manjarez J.I. et al. Somatostatinoma in a patient with type-1 neurofibromatosis: is there a common pathway? *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 797-799
93. Baran R., Tosti A., De Berker D. Perineal keratoacanthoma preceded by a wart and followed by a verrucous carcinoma at the same site. *Acta Derm Venereol* 2003 83 (3): 232-233
94. Bars H.N., Kodar I., Halpern C.J. et al. Prevalence of breast and colorectal cancer in Ashkenazi Jewish carriers of Fanconi anemia and Bloom syndrome. *IMAJ* 2007, 9 847-850
95. Barman K.K., Premalatha G., Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003 79 606-614
96. Barnsford G.W., Singer E.A., Rosner I.L. et al. *Int J Surg Oncol*, 2011, Article ID 658767. doi: 10.1155/2011/658767
97. Barry J.A., Azaria M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014 20 (5): 748-758
98. Bartsch D.K., Sina-Frey M., Lang S. et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg*, 2002 235 (6): 730-737
99. Basavaraj K.F., Ramalingam K., Sarkar A., Muddarah S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of gingiva in a 28-year-old HIV-positive patient. *J Nat Sci Biol Med*, 2012 3 (2): 189-191
100. Batalla A., Feal C., Rosón E., Posada C. Subungual squamous cell carcinoma: A case series. *Indian J Dermatol* 2014, 59 (4): 352-254
101. Batagay A. The importance of multidisciplinary approach in early detection of basal tumor predisposition syndrome: clinical management and risk assessment. *Clin Med Insights Oncology*, 2014, 8 37-48
102. Bai Y, Wang X, Yang Y et al. Parity and bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis. *BMC Cancer*, 2017, 17 31-39
103. Beachler D.C., D'Souza G. Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25 (5): 503-510
104. Behrens C.L., Schlegel C.H., Shoukier M. et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma primarily diagnosed in a cervical lymph node: a case report of a 30-year-old woman with multiple metastases. *BMC Urology*, 2013, 13 3-7
105. Belgamkar V.A., Chavan R.B., Salunke A.S., Patil P.P. Xeroderma pigmentosum: a case series with ocular involvement. *Int J Res Dermatol*, 2017, 3 (4): 545-547
106. Belido F., Pineda M., Aza G. et al. *POL1* and *POL1D* mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*, 2016, 18 (4): 325-332
107. Ben Q., Zhong J., Fan J. et al. Risk Factors for Sporadic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Control Study. *Sci Rep*, 2016 6 36073-3608
108. Benbrahim Talaa I., Waalkes M.P. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect*, 2008: 116 58-164
109. Berber I., Erkuat M.A., Kuku I. et al. Hermansky-Pudlak Syndrome: A Case Report. *Case Rep Hematol*, 2014, Article ID 249195
110. Berges-Raso L., Gutierrez-Pasop O., Caxasa A. et al. Kallmann syndrome and ichthyosis: A case of contiguous gene deletion syndrome. *Endocrine Abstracts* 2016, 41 EP248
111. Berratta M., Carlsson E., Casapardo B. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: detect early, treat hard. *The Oncologist*, 2011, 16 1258-1269
112. Berry J.M., Jay N., Cranston R.D. et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 2014 134 1147-1155
113. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney complex: a paradigm of endocrine tumor progression or an association of genetic predisposing factors? *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (2): 387-390
114. Bertherat J. Carney complex. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1 21-26
115. Beukers W., Horcegovac A., Zwarthoff E.C. HRAS mutations in bladder cancer at an early age and the possible association with the Costello Syndrome. *Europ J Hum Genet*, 2014, 22 837-839
116. Bhana P.K., Chugh R., Baker L.H., Doherty G.M. Gardner's syndrome in a 40-year-old woman: successful treatment of locally aggressive desmoid tumors with cytotoxic chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 2006, 4 96-99
117. Bhat G., Raviraj M.B., Jayaram S. et al. Androgen insensitivity syndrome: case report with review of the literature. *Uro Today Int J* 2011, 4 (3) art 33
118. Bhattacharya S., Beasley M., Pang D., Macfarlane G.J. Maternal and perinatal risk factors for childhood cancer: record linkage study. *BMJ Open*, 2014, 4 e003656
119. Bianchi C., Bianchi T. Global mesothelioma epidemics: trend and features. *Indian J Occup Environ Med*, 2014, 18 (2): 82-88
120. Biggar R.J., Wohlfahrt J., Oudin A. et al. Dioxin use and the risk of breast cancer in women. *J Clin Oncol* 2011 29 2165-2170
121. Brickland S.A., Storm H.H., Lamm L.L. et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995 60 183-189
122. Bisaccia M., Colicconi G., Meccanella L. et al. A rare case of Maffucci's syndrome. From the diagnosis to the management. *Canad Open Orthopaed Traumatol J* 2016; 3 (1) -8
123. Bitar G.J., Horman Ch.K., Dahman M.I., Hoard M.A. Basal cell nevus syndrome: guidelines for early detection. *Am Family Physician*, 2002, 65 (12): 2501-2504
124. Bitencourt A.G.V., Pinto P.N.V., Almeida V.F.A. et al. Incidence and imaging findings of lymphoma after liver transplantation in children. *Radiol Bras*, 2012, 45 (1): 7-11
125. Black J.O. Xeroderma pigmentosum. *Head and Neck Pathol* 2016 10 139-144
126. Blocker F.E., Hopman S.M.J., Merks J.H.M. et al. Brain tumors and syndromes in children. *Neuropediatr*, 2014, 45 137-161

27. Blecker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I.H. et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25 (8), 1224-1230.
28. Bloom Ch. Breast papillomas: a comprehensive review. *J Diagn Med Sonography*, 2015, 31 (5), 282-289.
29. Bogdanova N., Foshchenko S., Schürmann P. et al. Nijmegen breakage syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 2008, 122, 802-806.
30. Bongaerts B.W.C., van den Brandt P.A., Goldbohm R.A. et al. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. *Int J Cancer*, 2008, 123, 2411-2417.
31. Boos Lima F.B.D.J., Cota Viana A.P., Ferreira Lima L.H. et al. A rare case of Gorlin-Goltz syndrome in children. *Case Rep Dentistry*, 2019, Article ID 1608783.
32. Borchmann S., Müller H., Engert A. Hodgkin lymphoma has a seasonal pattern of incidence and mortality that depends on latitude. *Sci Rep*, 2017, 7, 14903.
33. Borg A., Sandberg T., Nilsson K. et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in *CDKN2A* mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (13), 1260-1266.
34. Borkowska P.K., Rymkiewicz G., Golebiewska J. et al. The first case of human autochthonous subconjunctival dracunculosis in Poland and MALT lymphoma as possible consequence of this parasitosis. *Infect Agents Cancer*, 2014, 10, 1-5.
35. Boukhens H., Curtis R.E., Land Ch.E., Doros G.M. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the World Health Organization (WHO) Classification, 1992-2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (11), 2899-2906.
36. Bouquet Johnière J., Khomsi F., Gothuey J.M. et al. Verrucous carcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. *Front Surg*, 2016, 3, 8-10.
37. Bowen E.M., Pfeiffer R.M., Linet M.S. et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States. *Br J Cancer*, 2016, 114, 826-83.
38. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A. et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Institute*, 1995, 87, 670-675.
39. Bradley K.J., Thakker R.V. The hyperparathyroidism-jaw tumour (HPT-JT) syndrome. *Clin Cases Mineral Bone Metabol*, 2006, 3 (2), 167-174.
40. Braham E., Rojob H.B., Marghi A. et al. A rare and particular form of goiter to recognize. *Ann Transl Med*, 2013, 1 (2), 21-24.
41. Brawner K.M., Morrow C.D., Smith Ph.D. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J*, 2014, 20 (3), 211-216.
42. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68, 394-424.
43. Briggs N.C., Hal H.I., Brann E.A. et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, 2002, 156, 1011-1020.
44. Briggs S., Tomlinson I. Germline and somatic polymorase and mutations define a new class of hypermethylated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol*, 2013, 230, 148-153.
45. Brightman D.S., Ejaz S., Dauber A. Mosaic variegated anopod syndrome caused by a CFP47 mutation diagnosed by whole exome sequencing. *Clin Case Rep*, 2018, 00, 1-4.
46. Britton L.A., Sakoda L.C., Lissowska J. et al. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *Br J Cancer*, 2007, 96, 1450-1456.
47. Brissou M., Kim J.J., Canfield K. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*, 2020, 395, 575-590.
48. Brockmeier J.R., Connolly E.E., Witchoy R.J., Kothari Sh. Resolution of fundic Gland Polyps following laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation and Subsequent Cessation of Proton Pump Inhibitors. *Case Rep Gastrointest Med*, 2015, Article ID 576263.
49. Brooks B.P., Thompson A.H., Bishop R.J. et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology*, 2013, 120 (7), 1324-1336.
50. Brosens L.A.A., van Hattum A., Hyland L.M. et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*, 2007, 56, 965-967.
51. Brosens L.A.A., Keller J.J., Offerhaus C.J.A. et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 2005, 54, 1034-1043.
52. Browne K., Gao J.B.L. Asbestos exposure and laryngeal cancer. *Ann Occup Hyg*, 200, 44 (4), 239-250.
53. Brunn H.E., Puljanc C.V., Schavan R. et al. Testicular sclerosing sertoli cell tumor: an additional case and review of the literature. *Anticancer Res*, 2012, 32, 5127-5130.
54. Brusselaers N., Whitham K., Engstrand L., Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, 2017, 7, e017739.
55. Buchanan D.D., Stewart J.R., Clendenning M. et al. Risk of colorectal cancer for carriers of a germline mutation in *POLP* or *POLD1*. *Genet Med*, 2018, 20 (8), 890-895.
56. Buyanda L., Herreros-Villarueva M. Pancreatic cancer in Lynch syndrome patients. *J Cancer*, 2017, 8 (18), 3667-3674.
57. Bundred N.J., Kenomans P., Yip Ch.H. et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*, 2012, 14, R3.
58. Burch J.M., Fasshi H., Jones C.A. et al. Kindler Syndrome. *Arch Dermatol*, 2006, 142, 620-624.
59. Burgetova A., Matejovsky Z., Zikan M. et al. The association of enchondromatosis with malign. transformed chondrosarcoma and ovarian juvenile granulosa cell tumor (Ovarian case). *Int J Obstet Gynecol*, 2017, 56, 253-257.
60. Burningham Z., Hashibe M., Specier L., Schiffman J.D. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*, 2012, 2, 14-29.
61. Burt R.W. Genetics and inherited syndromes of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*, 2009, 5 (2), 119-130.
62. Bushanan K., GVVSS, Srinivasa Rao B., Saijaya M., Sakuntala Devi G. Screening and prevention of cervical cancers. *J Med Sci Res*, 2014, 2 (2), 99-108.
63. Butani A., Arbesfeld D.M., Schwartz R.A. Premalignant and early squamous Cell carcinoma. *Clin Plastic Surg*, 2005, 32, 223-235.
64. Butnor K.J., Pavlisko E.N., Sporn T.A., Roggli V.L. Malignant mesothelioma in individuals with nonmesothelial neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142, 730-734.
65. Cai X., Wang Ch., Yu W. et al. Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*, 2016, 6, 1923-19230.
66. Cadas A.L.R., Rodrigues M.M. Do Sanctus-Cacchione syndrome in a female infant - case report. *An Bras Dermatol*, 2013, 88 (6), 979-981.

- 167 Calle EE, Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1625-1638.
- 168 Calton BA, Stolzenberg-Solomon RZ, Moore SC et al. A prospective study of physical activity and the risk of pancreatic cancer among women (United States). *BMC Cancer* 2008; 8: 63-71.
- 169 Calvert GT, Randall RL, Jones KB et al. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma*, 2012, Article ID: 52382.
- 170 Calvez-Kelm FL, Oliver J., Damola F et al. *RAI/51* and breast cancer susceptibility: no evidence for rare variant association in the Breast Cancer Family Registry Study. *PLoS ONE*, 2015; 7 (2): e52374.
- 171 Camacho-Gomez SM, Benrick A, Saad A G, Tipnis NA. Non-Helicobacter pylori gastric intestinal metaplasia in children: a series of cases and review of the literature. *Case Rep Gastrointest Med*, 2018, Article ID 59304.
- 172 Camargo MC, Freedman ND, Hollenbeck AR et al. Height, weight, and body mass index associations with gastric cancer subsites. *Gastric Cancer*, 2014; 17 (3): 463-468.
- 173 Campos F G., Figueiredo M N, Martinez C A. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*, 2015; 7 (3): 25-32.
- 174 Canda M S. Gastrointestinal stromal tumors, interstitial cells of Cajal, and their nomenclature. *J Gastroint Dig*, 2014; 4 (5): 5-7.
- 175 Canfarotta M, Riba-Wolman R, Orsay AD et al. DICER1 syndrome and thyroid disease. *J Pediatr Surg Case Reps*, 2016; 11: 31-34.
- 176 Canger EM, Celenk P., Devran I., Avşar A. Oral Findings of Rothmund-Thomson Syndrome. *Case Rep Dermatomy*, 2013, Article ID 935716.
- 177 Cansu A., Ahmetoglu A., Kul S et al. Nonfunctional islet cell tumor of the pancreas in a patient with tuberous sclerosis: a case report with literature review. *J Clin Imaging Sci* 2014; 4: 3-6.
- 178 Cantara CM, Mamoudou M., Athanase L D W et al. Vulva cancer and HIV. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2017; 1 (7): 1909-1910.
- 179 Cao L.-Zh., Peng X.-D., Xie J.-P et al. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer. *Medicine* 2017; 96: 20-24.
- 180 Carbone A., Gioghini A., Doti G. EBV associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *The Oncologist* 2008; 13: 577-585.
- 181 Carbone A., Gioghini A., Vaccher E et al. KSHV/HHV-8 associated lymph node-based lymphomas in HIV seronegative subjects: Report of two cases with anaplastic large cell morphology and plasmablastic immunophenotype. *Clin Pathol* 2005; 58: 1039-1045.
- 182 Carbone M, Ferris L K., Baumann F et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBATs. *J Translational Med*. 2012; 10: 179-196.
- 183 Carbone M, Pass H I., Miele L, Bocchetta M. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene*, 2003; 22: 5173-5180.
- 184 Carbone M., Yang H., Pass H I. et al. BAP1 and cancer. *Nature Reviews Cancer* 2013; 13: 153-159.
- 185 Cardoso Pinto N Q, Araujo Ferreira J P, Mendes Carneiro G J A et al. Topical Interferon alpha 2b for ocular surface squamous neoplasia in one case of patient with xeroderma pigmentosum. *Revista Brasileira Oftalmol*, 2017; 76: 202-206.
- 186 Carmack S W., Genta R M, Graham D Y., Lauwers G Y. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009; 5: 331-341.
- 187 Cardin-Langlois E., Hanna D., St-Amant M., Croteau F. Invasive squamous cell carcinoma of the hand in a patient with Kandler syndrome: case report and literature review. *Can J Plast Surg*, 2010; 18 (3): e41.
- 188 Cardis M A., Dekjolle C M C. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Child*, 2017; 102: 858-863.
- 189 Cardwell Ch R., Abnet Ch C., Veal Ph et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of cancer. *Int J Cancer*, 2012; 131 (5): E717-25.
- 190 Carman S., Kamangar F., Freedman N D. et al. Vitamin E intake and risk of esophageal and gastric cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2009; 125 (1): 165-170.
- 191 Caron O., Frebourg T., Benussiglio P R. et al. Lung adenocarcinoma as part of the Li-Fraumeni syndrome spectrum: preliminary data of the LIFSCREEN randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2017; 3 (12): 1736-1737.
- 192 Carvalho Almogova E., Oliveira W K., Machado L F A et al. Atrophic gastritis: Risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Latin-American population. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (13): 2060-2064.
- 193 Cassidy A., Myles J P, Duffy S W et al. Family history and risk of lung cancer: age-at-diagnosis in cases and first-degree relatives. *Br J Cancer* 2006; 95: 1288-1290.
- 194 Casullo J J., Chavez J C., Francisco J. et al. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. *Expert Rev Hematol*, 2015; 10 (5): 174-74. doi:10.1586/10.7862.
- 195 Castori M., Morrone A., Kantakis J and Grammatico P. Genetic risk in diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2011, doi:10.1684/ejd.2011.1633.
- 196 Cao L., Tong H., Xu G. et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015; doi:10.1371/journal.pone.0122964.
- 197 Castro L A., Leite J G, Castro, Cruz A D L et al. Focal epithelial dysplasia (Hick's disease) in a 57-year-old Brazilian patient: a case report and literature review. *Clin Med Res* 2016; 8 (4): 346-350.
- 198 Cavanagh H., Rogers K M A. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hereditary Cancer Clinical Practice*, 2015; 13: 16-22.
- 199 Cocchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2014; 19 (4): 189-94.
- 200 Coreda A., Carey J C. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 8-93.
- 201 Cerhan J R., Vachon C M., Habermann T M et al. Hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 11: 1466-1472.
- 202 Cetica V., Hackmann Y., Greve S et al. Patients with Griscelli syndrome and normal pigmentation identify *RAB27A* mutations that selectively disrupt MLNCD4 binding. *Allergy Clin Immunol*, 2015; 135: 1310-1318.
- 203 Cha J G., Yoo J H., Kim H K. et al. Imaging of a Marjolin's ulcer: a case report. *J Korean Soc Radiol*, 2011; 64: 593-598.
- 204 Chae H D., Jeon Ch H. Peutz-Jeghers syndrome with germline mutation of *STK11*. *Am Surg Treat Rev*, 2014; 86 (6): 325-330.
- 205 Chakrabarti S., Desai S M., Mehta D Y., Somanath S. Dual malignancy in adolescence: a rare case report of metachronous papillary carcinoma of the thyroid followed by dysgerminoma of ovary. *J Res Med Sci* 2016; 21: 21-23.

206. Chailis B.G., Kandasamy N., Powlson A.S. et al. Familial adrenocortical carcinoma in association with Lynch syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (6): 2269-2272.
207. Chan S.H., Lim W.Kh., Michalski S.T. et al. Germline hemizygous deletion of CDKN2A-CDKN2B locus in a patient presenting with L. Fraumeni syndrome. *NPJ Genomic Medicine*, 2016, 1: 6015.
208. Chandanas E., Lindblad M., Jia C. et al. Tamoxifen exposure and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study of breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer*, 2006, 95: 118-122.
209. Chang L., Yuan W., Zeng H. et al. Whole exome sequencing reveals concomitant mutations of multiple FA genes in individual Fanconi anemia patients. *BMC Medical Genomics*, 2014, 7: 24-30.
210. Charfi N., Kamoun M., Mnif M.F. et al. Leydig cell tumor associated with testicular adrenal rest tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Case Rep Urology*, 2012, Article ID 648643.
211. Chao Ch., Xia L., Abrams D., et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) use and risk of non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive persons. *AIDS*, 2011, 25: 1771-1777.
212. Chouch M.A., Nacof K., Channouch M. et al. A case report of Bloom syndrome complicated by colorectal cancer due to polyposis degeneration: the importance of colorectal cancer screening. *Mol Genet Metab*, 2018, 12: 4-6.
213. Charles N.C., Marr B.P., Stenson S.M. et al. Pigmented viral-associated conjunctival carcinoma. *Case Rep Ophthalmol Medicine*, 2013, Article ID 783104.
214. Chatterjee N., Harige P., Cerhan J.R. et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and family history of lymphatic, hematologic, and other cancers. *Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13 (3): 1415-1422.
215. Choudhry Sh., Hussain R., Zuberi M.M., Zaidi Z. Rare primary fallopian tube carcinoma: a gynecologist's dilemma. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66 (1): 107-110.
216. Chen Ch., Xia P., Nishijo M. et al. Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Sci Reps*, 2016; 6: 25814.
217. Chen F., Hu J., Lu P. et al. Carotenoid intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Ann Hematol*, 2017, 96 (6): 957-965.
218. Chen H.Y., Jia X.W., Li B.R. et al. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: a retrospective cohort study of 336 cases. *Tumor Biol*, 2017, 39 (6): 1-7.
219. Chen J.-Y., Kuo Sh.-J., Liew Y.-P. et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population-based study. *J Cancer*, 2014, 5: 151-155.
220. Chen L.S., Kaphingst K.A. Risk perceptions and family history of lung cancer differences by smoking status. *Public Health Genomics*, 2011, 14: 26-34.
221. Chen M., Cheng L., Li Ch.-J. et al. Nonsurgical treatment for vocal fold leukoplakia: an analysis of 178 cases. *BioMed Res Int*, 2017, Article ID 6958250.
222. Chen M.-Ch., Lee K.-D., Lu Ch.-H. et al. The bidirectional association among female hormone-related cancers: breast, ovary, and uterine corpus. *Cancer Med*, 2018, 7 (6): 2299-2306.
223. Chen P.-H., Mahmood Q., Marroton G.I. et al. Adverse health effects of betel quid and the risk of oral and pharyngeal cancers. *BioMed Research Intl*, 2017, Article ID 3404098.
224. Chen X., Pappo A., Dyer M.A. Pediatric solid tumor genomics and developmental plasticity. *Oncogene*, 2015, 34: 5207-5214.
225. Chen Y.-B., Rahemtullah A., Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *The Oncologist*, 2007, 12: 569-576.
226. Cheung M., Kadariv Y., Talarachek J. et al. Germline *BAP1* mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction. *Cancer Letters*, 2015, 369: 261-265.
227. Chuess Fuxench Z.C., Shin D.B., Beatty A.O., Gelfand J.M. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol*, 2016; 152 (3): 282-290.
228. Chukradappa S.B.M., Kanakasetty G.B., Krishnappe R.L., Rao S.A. A Rare case of a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) arising from the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome. *OGH Reps*, 2017; 6 (1): 26-27.
229. Chittamuri S., Ayyavign M., Atla B., Kandregula S.A.V. Leydig cell tumor of ovary with primary hyperparathyroidism: A rare association. *Int J Res Med Sci*, 2015, 3 (7): 807-1809.
230. Cho Y., Sampao M., Shah T. et al. Association between de novo post-transplant non-melanoma skin cancer and solid tumor after organ transplantation: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant*, 2013, 13 (suppl 5): S536.
231. Choi J.B., Lee E.J., Han K.-D. et al. Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: stratification by smoking status. *Sci Rep*, 2018, 8: 947-949.
232. Choi M.Y., Jee S.H., Sull J.W., Nam Ch.M. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*, 2005, 67: 647-652.
233. Choi Y.J., Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*, 2016, 31: 1042-1053.
234. Choi Y.J., Lee D.H., Han K.-D. et al. Adult height in relation to risk of cancer: in a cohort of 22,809,722 Korean adults. *Br J Cancer*, 2019, 120: 668-674.
235. Choung H.-K., Kim Y.A., Lee M.J. et al. Multi-gene methylation analysis of ocular adnexal MALT lymphoma and their relationship to *C. Helicobacter Pylori* infection and clinical characteristics in South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 1928-1935.
236. Chow E., Macrae F. Review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20: 1634-1640.
237. Chowdhry M., Hughes C., Grimer R.J. et al. Bone sarcomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg [Br]*, 2009, 91-B (9), 1223-1226.
238. Chowdhury S., Tynga N., Dawson L., Mundal A.K. Peutz-Jeghers Syndrome: A Diagnosis Clinched on Histopathology. *AABS*, 2016, 3 (1): C-9-C-12.
239. Chowdhry N.A., Angloo M.A., Parry F.Q. et al. Perimal giant condyloma acuminata (Buschke-Lowenstein tumour) - first case report from the Kashmir valley. *Indian J Surg*, 2007, 69: 203-205.
240. Chrzanoska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagniska B. et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS), *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 13-3.
241. Chung-Han H., Kuo-Chun S., Sher-Wai L. et al. Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine*, 2015, 94 (43): e736.
242. Cibula D., Widschwendter M., Margel O., Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2011, 17 (1): 55-67.
243. Cignognetti M., Lonardi S., Pisogni S. et al. BAP1 (BRCA1)-associated protein 1 is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Modern Pathology*, 2015, 28: 1143-1057.
244. Clark O.H. Controversies in familial thyroid cancer 2014. *Ulrich's Ctr Derg*, 2014, 30: 62-66.

245. Clericiuzio C.L., Martin R.A. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemangioma. *Genet Med*, 2009, 11 (3): 220-222.
246. Cohen-Halalch R.B., Smith H.G., Smith R.C. et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res*, 2017, 7: 15-20.
247. Cohn B.A., Curillo P.M., Christianson R.E. Prenatal DDT exposure and testicular cancer: a nested case-control study. *Arch Environ Occup Health*, 2010, 65 (3): 127-134.
248. Colln Gonzalez A.L., Santana R.A., Sivasilas C.A. et al. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract- and S-allylcysteine-induced protection. *Ind Med Cell Long*, 2012, Article ID 907162.
249. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1061-1070.
250. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 141-151.
251. Cooper G.S., Scott Ch.S., Bale A.S. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8: 3380-3398.
252. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterol*, 2007, 133: 34-4.
253. Corradi D., Wenger D.I., Bertoni F. et al. Multicentric osteosarcoma: clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136: 799-807.
254. Cornea H. Li-Fraumeni syndrome. *J Pediatr Genet*, 2016, 5: 84-88.
255. Correa P., Piazuelo M.B. *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma. *US Gastroenterol Hepatol Rev*, 2014, 7 (1): 44-64.
256. Correa R., Salpea P., Stratakis C.A. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173: M85-M97.
257. Correa R., Salpea P., Stratakis C. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173 (4): M85-M97.
258. Cosgrove M.P. Pulmonary fibrosis and exposure to steel welding fume. *Occupational Medicine*, 2015, 65: 706-712.
259. Costa C.A., Ogawa Furtado K.C.Y., de Souza Canto Ferreira L. et al. Pandemic transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7 (6): e2272-e2278.
260. Costa W.H., Netto G.J., da Cunha J.W. Urologic cancer related to familial syndromes. *Int Braz J Urol*, 2017, 43: 192-201.
261. Courcoutsakos N.A., Tats, C., Patronas N.J. et al. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex) imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights Imag*, 2013, 4: 110-133.
262. Crispins M.A. Endometrial and ovarian cancer in Lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg*, 2012, 25: 97-102.
263. Cristofalo A., Foddis R., Vivaldi A. et al. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res*, 2005, 65 (8): 3049-3052.
264. Cruz Silva L.L., Pereira do Oliveira W.R., Sotio M.N. Epidermodysplasia verruciformis: revision of a model of carcinogenic disease. *Surg Experiment Pathol*, 2019, 2: 20-32.
265. Cummings S.R., Eisinger B., De mas P.D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2008, 359: 697-708.
266. Cunniff Ch., Bossett J.A., Ellis N.A. Bloom's Syndrome. *Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. Mol Syndromol*, 2016, doi: 10.5508/MS.2016.02.002.
267. Cureton E., Sunghoon Kim. Peutz-Jeghers Syndrome. *N Engl J Med*, 2007, 357 (8): e9.
268. Cybulski C., Gorski B., Huzarski T. et al. *CHK2* is a multiphase cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 1131-1135.
269. Dancos-Satu S.-A., Sarafraz A., Chamani M., Derakhshandeh H., Parand S. rasas malignancies: a 12-year review of clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Brech*, 2016, 21 (5): e626-e630.
270. David A., Vincent M., Argyrou P.P. et al. Radiographic presentation of musculoskeletal involvement in Werner syndrome (adult progeria). *Diagn Interv Imaging*, 2017, 98: 373-378.
271. Davies N.M., Gault T.R., Lewis S., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,114 controls from the PRACtICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015, 26: 1603-1616.
272. De Sanctis V., Fiscina B., Solman A. et al. Klinefelter syndrome and cancer from childhood to adulthood. *Pediatr Endocrinol Reviews*, 2013, 11 (1): 460-466.
273. Delelle F.D., Vanherweghem J.-L., Nortier J.L. Anstolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int*, 2008, 74: 158-169.
274. Debnath D., Al-Okan D., Ismail W. Multiple papillomatosis of breast and patient's choice of treatment. *Pathol Res Int*, 2010, Article ID 540590.
275. Debnak I., Gorski B., Huzarski T. et al. A common variant of CDKN2A (p16) predisposes to breast cancer. *J Med Genet*, 2005, 42: 763-765.
276. Delgerma V., Takahashi K., Park E.-K. et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bulletin of the World Health Organization*, 2011, 89: 716-724C.
277. Demidchik Y.E., Saenko V.A., Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arch Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51: 748-762.
278. Demo E., Frush D., Gottfried M. et al. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma: a long-term complication? *J Hepatol*, 2007, 46 (3): 492-498. doi: 10.1016/j.jhep.2006.09.022.
279. Depprich R.A., Handschel J.G., Fritzmeier C.U. et al. Hybrid verrucous carcinoma of the oral cavity: a challenge for the clinician and the pathologist. *Oral Oncology Extra*, 2006, 42: 85-90.
280. Derakhshan M., Azadch N., Saffarian A. et al. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult patient with neurofibromatosis type 1: an extremely rare report with review of literature. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*, 2013, 55: 84-90.
281. Denpapa E., Balashov D., Rodina Y. et al. Prospective study of a cohort of Russian lymphoma breakage syndrome patients demonstrating predictive value of low Kappa-Deletin recombination excision circle (KREC) numbers and beneficial effect of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Frontiers Immunol*, 2017, 8: Article 807.
282. Deschamps L., Dokmak S., Guedj N. et al. mixed endocrine somatostatinoma of the ampulla of Vater associated with a neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *JAP J Pancreas (Online)*, 2013, 11 (1): 64-68.
283. Dev K., Guravaha J., Srinivas C. Squamous cell carcinoma of plantar trophic ulcer in the leprosy patient: two case re-

- ports and review literature. *J Rare Dis Diagn Ther*, 2015, 1 3-5
- 284 Dhar P., Kalghatgi S., Saraf V. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6 (1): 57-62
 - 285 Dhavan M.A., Shigsoon L.B., Waghmare A.S., Bhatsange A. The squamous cell papilloma of gingiva with mild dysplasia: a case report. *J Med Dent Case Rep*, 2018, 4, 1-3
 - 286 Dia D., Gueve M.N., Diallo S. et al. Plummer-Vinson's syndrome: an enigma in Senegal. *J Gastroenterol Hepatol Indones*, 2019; 4 (1): 105
 - 287 Di Grezia G., Romano T., De Francesco F. et al. Breast ultrasound in the management of gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome in monozygotic twins: two case reports. *J Med Case Rep*, 2014, 8: 440-444
 - 288 Dias-Polak D., Kra-oz Z., Szwarzewort-Cohen M. et al. A case of oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma) with lack of evidence for human papillomavirus involvement. *Am J Dermatopathol*, 2018, 41 (8): 617-6 9
 - 289 Dias Jr A.R., Andrade Silva M.C., Carvalho F.M. et al. Fanc. con: anemia and vaginal squamous cell carcinoma. *Rare Tumors*, 2012, 4: e4
 - 290 Diatta B.A., Diallo S., Ndiaye M. et al. A squamous cell carcinoma of the lower lip with a discoid lupus erythematosus. *Our Dermatol Online*, 2019, 10 (4): 376-378
 - 291 Dietz-Conwright C.M., Ma H., Lacey Jr J.V. et al. Long-term and baseline recreational physical activity and risk of endometrial cancer: the California Teachers Study. *Br J Cancer*, 2013, 109: 761-768
 - 292 DiGirolamo M.C., Marino B. Clinical manifestations of Noonan syndrome. *Images Paediatr Cardiol*, 2001, 3 (2): 19-30
 - 293 DiGiovanna J.J., Kruemer K.H. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: 785-796
 - 294 Dogan A.I., Dogan M. Re-evaluation and re-classification of erionite series in necrosis. *Environ Geochim Health*, 2008, 30: 355-366
 - 295 Doherty S.D., Barrett T.L., Joseph A.K., Bryooke-Spiegler syndrome: report of a case of multiple cylindromas and trichopapillomas. *Dermatol Online J*, 2008, 14 (7): 8-11
 - 296 Dominguez Valentin M., Joost P., Therkelsen C. et al. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urology*, 2018, 18: 15-21
 - 297 Dommering Ch.J., Marcos T., van der Hout A.H. et al. RBL mutations and second primary malignancies after hereditary retinoblastoma. *Famul Cancer*, 2012, 11: 225-233
 - 298 Dora V., Diego G., Romulo B., Natalia O. First case report of Turcot syndrome type I in Colombia. *Case Rep Oncol Med*, 2012, Article ID 356384
 - 299 Downing M.E., Ditt GS., Ballinger M.L. et al. An increased incidence of Hodgkin's lymphoma in patients with adult-onset sarcoma. *Clin Sarcoma Res*, 2012, 2: 1-6
 - 300 Drago M., Casadei R., Donati D.M. Sarcomatous transformation in the Paget's disease: a case report with a review of literature. *J Bone Rep Recommend*, 2016, 2: 2-6
 - 301 Duffield-Jillio A.J., Reid M.E., Turnbull B.W. et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 630-639
 - 302 Dugue P.A., Reboly M., Garred P., Lyngse E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13 (1): 29-42
 - 303 Duman N., Ozavgen G.F., Elgin G. Multiple eclipse naevi on scalp of a child: awareness can prevent unnecessary surgery. *J Curr Pediatr*, 2015, 13: 131-133
 - 304 Dumitrescu C.E., Collins M.T., McCune Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 12-23
 - 305 Dunny A., Demoulin S., Hubert P. et al. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clinical Developmental Immunol*, 2010; doi:10.1155/2010/701657
 - 306 Durbin A., Nanda S., Shlien A., Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *UTMJ*, 2007, 84 (2): 101-106
 - 307 Durran S., Chicks M., Afroze B. Gracilis syndrome type 2: a case report and clinical approach to silver blonde hair. *Egypt J Med Hum Genetics*, 2016, 17: 229-232
 - 308 Dworakowska D., Grossman A.B. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-Related Cancer*, 2009, 16: 45-58
 - 309 Dutta U., Khanq A., Noor M.T. et al. Recurrent multiple cervical esophageal webs: an unusual presentation of celiac disease. *Gastroenterol Research*, 2009, 2 (6): 336-357
 - 310 Ehrlichman L.K., Yeung C.M., Gillespie E.F. et al. Radiation-associated sarcoma of bone: a report of two cases and review of the literature. *Orthopaed J*, 2016, 16: 88-101
 - 311 Eistakova M., Sultanova A., Jermakova O. et al. High-risk human papillomavirus infection in Latvian male kidney transplant recipients. *Proceed Latv Acad Sci*, 2016, 70 (4): 93-197
 - 312 Elkkarvity A., Gottlieb K. The pancreas: a familial adenomatous polyposis. *J Pancreas (Online)*, 2008, 9 (1): 9-18
 - 313 Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kessell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orph J Rare Dis*, 2015, 10: 126-131
 - 314 Eliehaev S., Massaro M.A., Chioeca S. et al. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2014, 34: 299-309
 - 315 Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kessell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 126-131
 - 316 Elze T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351 (1): 66-70
 - 317 Elchamly Y.L., Alim N.E., Suleiman A.M., Abuaflam A.H. Stiff (tomback) dipping verrucous carcinoma: a case report. *Otolaryngol (Sunnivale)*, 2017, 7: 2-4
 - 318 El-Chemaly, Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chem Med*, 2016, 37: 505-511
 - 319 El Khoury J.M., Haddad S.N., Atallah N.G. Osteosarcoma with Rothmund-Thomson syndrome. *Br J Radiol*, 1997, 70: 215-218
 - 320 Esmatzadehfar S., Ghaninejad H., Kamyab-Hesari K. et al. Dermoscopic-pathologic Correlation of Bowen Disease: A Case Series and Review of the Literature. *J Clin Med Genomics*, 2016, 4: 138-141
 - 321 Emir S.A. The Cappadocian mesothelioma epidemic: its influence in Turkey and abroad. *Ann Transl Med*, 2017, 5 (11): 239-249
 - 322 Eng Ch. Editorial: familial papillary thyroid cancer - many syndromes, too many genes? *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000, 85 (5): 1755-1757
 - 323 Engel K., Rudekus M., Meinel F.G. et al. An adult patient with N-mycogen Breakage syndrome and Hodgkin's lymphoma. *BMC Hematology*, 2014, 14: 2-6
 - 324 Engeland A., Tretli S., Akslen L.A., Borge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer*, 2006, 95: 761-770
 - 325 Engeland A., Tretli S., Austad G., Borge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control*, 2005, 16: 987-996
 - 326 Engstrom P.F., Amoretti J.P., Benson A.B. et al. Anal carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2010, 8 (1): 206-220

- 327 Erhan S S, Gul A E, Keser S H et al. Sex cord stromal tumor with annular tubules: a case report. *Gynecol Obstet Case Rep.* 2016, 2 (3): 16-18
- 328 Erman-Vlahovic M, Vlahovic J, Mrcela M, Hrgovic Z. Coexistence of condylomata acuminata with warty squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Med Arch.* 2017, 71 (1): 72-75
- 329 Esteban-Jurado C, Gimenez-Zaragoza D, Muñoz J. et al. *POLP* and *POLD1* screening in 155 patients with multiple polyps and early-onset colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017, 8 (16): 26732-26743
- 330 Euvrard S, Kantakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med.* 2003, 348: 1681-1691
- 331 Evans M K, Longo D L. *PALB2* mutations and breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2014, 37 (6): 566-568
- 332 Evans S, Brewer P, Vayayun S, Grimmer R. High grade osteosarcoma on a background of trichorhinalphalangea syndrome: A family perspective. *J Bone Oncol.* 2013, 2: 92-93
- 333 Everatt R, Tamosiunas A, Kazmickiene I et al. Alcohol consumption and risk of gastric cancer: a cohort study of men in Kaunas, Lithuania, with up to 30 years follow-up. *BMC Cancer.* 2012, 12: 475-485
- 334 Ezaki J, Hashimoto K, Asano T et al. Gonada tumor in Fraser syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res.* 2015, 8 (4): 271-276
- 335 Fabian C. Tamoxifen or raloxifene in postmenopausal women for prevention of breast cancer: a tale of two choices counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007, 16 (11): 2211-2213
- 336 Far E K, Bhutta H A, and Ali K. A case report of progression of a Buschke-Lowenstein tumor of the right inguinal region into invasive squamous cell carcinoma. *Case Rep Health Med.* 2018, 1: 001-003
- 337 Facchetti A, Brandi M L. Multiple Endocrine Neoplasia type I variants and phenotypes: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94 (3): 1518-1520
- 338 Faci S G M, Correia-Faria P, Tataouf H J et al. Fanconi anemia in dentistry: a case report and brief literature review. *Rev Odontol Cienc.* 2011, 26 (3): 272-276
- 339 Falah, Afar M F, Cordova A C et al. Sma bowel adenocarcinoma as the cause of gastrointestinal bleeding in celiac disease: a rare malignancy in a common disease. *Case Rep Oncol Med.* 2015, Article ID 865383
- 340 Fan Ch Y, Huang W Y, Lai K T et al. Lower urinary tract infection and subsequent risk of prostate cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016, 12 (1): e0168254
- 341 Fang Sh, Kratoch R, Lozano G et al. Effects of MDM2, MDM4 and TP53 codon 72 polymorphisms on cancer risk in a cohort study of carriers of *TP53* germline mutations. *PLoS ONE.* 2010, 5 (5): e10813
- 342 Farid M, Ngewo J. Sarcomas associated with genetic cancer predisposition syndromes: a review. *The Oncologist.* 2016, 21: 1002-103
- 343 Farley M N, Schmidt L S, Mester J L et al. A Novel germline mutation in *RAP1* predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2013, 11 (9): 1061-107
- 344 Farris M S, Mosli M H, McFadden A A et al. The association between lifetime physical activity and pancreatic cancer risk in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015, 24 (10): 1462-1673
- 345 Fazeli M S, Lebaschi A H, Hajrostan M, Keramat M R. Marjolin's ulcer: clinical and pathologic features of 83 cases and review of literature. *MJIRI.* 2013, 27 (4): 215-224
- 346 Fazioli L, Hsiao S J, Kochhar M et al. Malignant rhabdoid tumor: an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma. *Cancers.* 2019, 11: 992-2014
- 347 Felix A S, Yang H P, Gierach G L et al. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control.* 2014, doi: 10.1007/s10552-014-0350-1
- 348 Feng D D, Cai W, Chen X. The associations between Parkinson's disease and cancer: the plot thickens. *Transl Neurodegener.* 2015, 4: 20-33
- 349 Fernández-Martínez L, Vilegas J A, Santamaría I et al. Identification of somatic and germline *DICER1* mutations in pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma and rhabdomyosarcoma tumors within a DICER1 syndrome pedigree. *BMC Cancer.* 2017, 17: 146-15.
- 350 Ferreiro I, Badrino A, Rydholm A et al. Increased risk of malignancies in a population-based study of 818 soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer.* 2006, 95: 986-990
- 351 Ferreira A S, Moreira V V, Castro M C S et al. Case report: analytical electron microscopy of lung granulomas associated with exposure to coating materials carried by glass wool fibers. *Environ Health Perspectives.* 2010, 118 (2): 249-252
- 352 Ferreira F, Martins J M, do Vale S et al. Rare and severe complications of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a case report. *J Med Case Rep.* 2013, 7: 39-44
- 353 Ferreira M A T, de Almeida Junior I G, Karasim D K et al. WAGRO syndrome: a rare genetic condition associated with androgen and gonadal dysplasia abnormalities. *Arch Bras Oftalmol.* 2019, 82 (4): 336-338
- 354 Ferreira P G, Carvalho L, Gamboa F A. A novel immunodeficiency syndrome as a rare cause of secondary pulmonary alveolar proteinosis: A diagnosis after 5 decades. *Rev Port Pneumol.* 2014, 20 (5): 273-278
- 355 Ferrer Márquez M, Moreno-Serrano A., Maturana-Ibañez V., Reina-Duarte A. Lynch syndrome-associated kidney cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011, 103 (6): 339-340
- 356 Ferri A J M, Doietti R, Du M-Q et al. Ocular adnexa. MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol.* 2008, 19: 835-846
- 357 Ferri A J M, Pouzouzi M, Gaidoboni M et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia trachomatis* eradication antibiotic therapy. *J Clin Oncol.* 2005, 23: 5067-5073
- 358 Fischer R, Imran M, Rajpara A, Blackmon J. Kindler syndrome: a rare genodermatosis presenting in 2 brothers. *Cell Immunol Serum Biol.* 2016, 2 (1): 29-31
- 359 Finch T, Pushpanathan Ch, Brown K, El-Gohary Y. Gorlin syndrome presenting with a unilateral ovarian fibroma in a 22-year-old woman: a case report. *J Med Case Reports.* 2012, 6: 148-152
- 360 Fine J D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010, 5: 12-28
- 361 Fischer R, Imran M, Rajpara A, Blackmon J. Kindler syndrome: a rare genodermatosis presenting in 2 brothers. *Cell Immunol Serum Biol.* 2016, 2 (1): 29-31
- 362 Fisher S G, Fisher R I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene.* 2004, 23: 6524-6534
- 363 Fitzhugh V A. Rhabdoid tumor predisposition syndrome and pleuropulmonary blastoma syndrome. *J Pediatr Urol.* 2016, 5: 124-128
- 364 Fletcher O, Easton D, Anderson K et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2004, 96 (3): 357-363

- 365 Fonseca-Moutinho J A. Smoking and cervical cancer *ISRN Obstet Gynecol*. 2011, Article ID 847684, doi: 10.5402/2011/847684
- 366 Fortuny J, de Sanjosé S, Becker N et al. Siliun use and risk of lymphoid neoplasms: results from the european case-control study EPILYMPH. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15 (5): 921-925
- 367 Franceschini G, Di Giorgio D, D'Archi S et al. Giant malignant phyllodes tumor of the breast: a case report. *Clin Med Ing Lib*. 2016; 2: 054
- 368 Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metabol*. 2012; 9 (2): 92-95
- 369 Franks A.L., Slausky J.E. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012; 32 (4): 1119-1136
- 370 Frank B, Hoonmutha K, Meindl A et al. BRIP1 (BACH1) variants and familial breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*. 2007; 7: 83-86
- 371 Frank S A. Age-specific incidence of inherited versus sporadic cancers: a test of the multistage theory of carcinogenesis. *PNAS*. 2005; 102 (4): 1071-1075
- 372 Fraser J D, Briggs S E, Peter Sh D S et al. Intussusception in the adult: an unsuspected case of Peutz-Jeghers syndrome with review of the literature. *Pan Cancer*. 2009; 8 (2): 95-101
- 373 Freedland S.J., Aronson W.J. Examining the relationship between obesity and prostate cancer. *Reus Eval*. 2004; 6 (2): 73-81
- 374 Freeman H J. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (3): 158-1583
- 375 Frogonese L.F., Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 6-18
- 376 Friberg E., Orsini S., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007; 50 (7): 1365-1374
- 377 Fulker P.J., Leung D., Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. *Clin Cancer*. 2017; 91: 285-291
- 378 Furdova A., Sekac J. Secondary malignancies in adulthood and after retinoblastoma treatment in childhood. In: Hind Alkattan (ed). *Retinoblastoma - past, present and future*. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.86746
- 379 Gadidieri S., McNeoley M F, Wang C.L. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR*. 2014; 203: W34-W47
- 380 Gálceran J., Anequide A., Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017; doi: 10.1007/s12094-016-1607-z
- 381 Galli J., Cammarota G., Volante M. et al. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006; 26: 260-263
- 382 Gallo M., Altieri F., Di Stadio Ch S et al. An overview on factors underlying gastric cancer: strategies for its management with particular reference to diet. *J Gastrointest Dig Syst*. 2016; 6: 2-22
- 383 Gammion A., Jasperson K., Champagne M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2016; 9: 83-92
- 384 Gammion A., Jasperson K., Kowman W et al. Hamman-Richardson polyposoid syndromes. *Bes Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23 (2): 219-231
- 385 Gamrot-Wrzol M., Sowa P., Lisowska G et al. Risk factors of recurrence and malign transformation of sinonasal inverted papilloma. *Biomed Res Int*. 2017; Article ID 9193.63
- 386 Gandomen H.S., Tarazoy A.A., Sin F.H. et al. Essentials of bladder cancer worldwide incidence, mortality rate and risk factors. *Biomed Res Ther*. 2017; 4 (9): 1638-1655
- 387 Gapstur S.M., Jacobs E.J., Deke A. et al. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med*. 2011; 171 (5): 444-451
- 388 Garcia A.S., Bravo-Caldorón D.M., Ferreira M.P., Oliveira D.T. Squamous cell carcinoma arising from inverted Schneiderian papilloma: a case report with oral involvement. *Case Rep Otolaryngol*. 2014, Article ID 478092
- 389 Garcia-Esquena E., Pollán M., Umans J.G. et al. Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the Strong Heart Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22 (11): 1944-1953
- 390 Garg M., Singh V., Kumar M., Sanukhar S. Giant Buschke-Lovénstein tumour: clinical appraisal of a rare entity. *BMJ Case Rep*. 2013; doi: 10.1136/bcr-2013-009678
- 391 Gasparini C., Longobardi G., Bonicci R. et al. Pancreatic manifesting as a squamous cell carcinoma of the hard palate: a case report. *Head & Face Medicine*. 2006; 2: 1-5
- 392 Gazdar A., Robinson L., Oliver D et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline FGF3 gene T790M mutations. *J Thorac Oncol*. 2014; 9 (4): 456-463
- 393 Gerami P., Yelamos O., Lee Ch.Y. et al. Multiple cutaneous melanomas and clinically atypical moles in a patient with a novel germline BAP1 mutation. *JAMA Dermatology*. 2015; 51 (11): 1235-1239
- 394 Gervaz P., Calmy A., Durmishu Y. et al. Squamous cell carcinoma of the anus: an opportunistic cancer in HIV positive male homosexuals. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (10): 2987-2991
- 395 Ghafour R., Anwar M.I., Tahir M., Bazex-Dupro-Christol syndrome – a memorable family. *J Pakist Assoc Dermatol*. 2015; 25 (3): 216-219
- 396 Gheorghis-Gaetano A.A. Leydig cell tumors of the testes: a case report. *BMJ Res Notes*. 2014; 7: 656-661
- 397 Ghosh K., Modi B., James W.D., Capeli B.C. BAP1 case report and insight into a novel tumor suppressor. *BMJ Dermatology*. 2017; 17: 13-17
- 398 Ghosh S., Koino S., Ananda Rao P.B. et al. Squamous cell carcinoma developing in a cutaneous lichen planus lesion: a rare case. *Case Rep Dermatol Med*. 2014, Article ID 205638
- 399 Georgiou I., Fatouros M., Arampatzis I. et al. Evaluating cancer risks in BRCA mutation carriers. *Gastric Breast Cancer*. 2003; 2 (2): 42-47
- 400 Giacomazzi C.R., Giacomazzi J., Netto C.B.O. et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Rev Assoc Med Bras*. 2015; 61 (3): 282-289
- 401 Giambartolomei C., Mueller C.M., Greene M.H., Korde L.A. A mini-review of familial ovarian germ cell tumors: an additional manifestation of the familial testicular germ cell tumor syndrome. *Cancer Epidemiol*. 2009; 33 (1): 31-36
- 402 Giannella L., Carpin G.D., Di Giuseppe J. et al. Age-related changes in the fraction of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 related to HPV genotypes included in the nonavalent vaccine. *J Oncology*. 2019; Article ID 713789
- 403 Giardiello F.M., Offerhaus G.J.A., Lee D.H. et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993; 34: 1394-1396
- 404 Giavedoni P., Rine M., Carrera C. et al. Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and

- confocal microscopy. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97: 720-723.
- 405 Gierisch JM, Coevraux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22 (11): 1931-1943.
 - 406 Gill J, Kala V. Stewart Treves syndrome: a life-threatening complication of chronic lymphedema. *Int J Clin Med Imaging*, 2019; 6: 642.
 - 407 Gillespie CD, O'Reilly MK, Allen GN et al. Imaging the abdominal manifestations of cystic fibrosis. *Int J Hepatol*, 2017. Article ID 5128760.
 - 408 Glinka WG, Gouw ASH, van der Jagt EJ et al. Hepatocellular carcinoma in tyrosinemia type I without clear increase of AFP. *Pediatrics*, 2015, 135 (3): e749-e755.
 - 409 Pont G, Tomasi A, Pastorino L et al. Diagnostic and pathogenetic role of café-au-lait macules in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*, 2012, 10: 15.
 - 410 Go H, Yang HW, Jung SH et al. Esophageal thermal injury by hot adlay tea. *Korean J Intern Med*, 2007, 22: 59-62.
 - 411 Godet J, Guilès D M. *BRC A*, and *BRC A2* mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Therap*, 2017, 4 (1): 1-7.
 - 412 Goel A, Agarwal A, Gupta Sh et al. Porcelain gallbladder. *Eurasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7 (1): 181-182.
 - 413 Gong H-Y, Ho J-G, Li B-Sh. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. *Oncotarget*, 2016, 7 (13): 15600-15605.
 - 414 Gong P, Charles S, Rosenblum N et al. A case of endometrial cancer in the context of a *BRC A2* mutation and double heterozygosity for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol Reps*, 2012, 2: 69-72.
 - 415 Gong T-T, Wang Y-L, Ma X-X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Reps*, 2015, 5: 14051-14060.
 - 416 Gonzalez GM, Alvarez MA, Carbonel DT et al. Sertoli cell tumor of the testis in association with Peutz-Jeghers syndrome sometimes requires a high index of suspicion. *Pediatr Res Int J*, 2014. Article ID 704812. doi: 10.5171/2014.704812.
 - 417 Gonzalez A.B., Spencer E.A., Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15 (5): 879-887.
 - 418 Gorlin RJ. Nevroid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Medicine*, 2004, 6 (6): 530-539.
 - 419 Gorodetsky V, Klapper W, Probatova N, Vasiliev V. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the liver in a patient with Sjogren syndrome. *Case Rep Oncol Med*, 2016. Article ID 205257.
 - 420 Goswami M, Bhushan U, Goswami M. Dentia: perspective of rare disease of Fanconi anemia: case report with review. *Clinical Medicine Insights Case Reports*, 2016, 9: 25-30.
 - 421 Goswami P.K., Kerr-Wilson R, McCarthy K. Review: cancer of the fallopian tube. *Obstet Gynaecol*, 2006, 8: 147-152.
 - 422 Goudie C, Witkowski L, Vairy S et al. Paediatric ovarian tumours and their associated cancer susceptibility syndromes. *J Med Genet*, 2018, 55: 1-10.
 - 423 Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in *TNFR*. *Nature Genet*, 2011, 43: 365-371.
 - 424 Gourgari E., Saloustros E., Stratakis C.A. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24 (4): 518-522.
 - 425 Govi S, Resti A.G., Modorati G et al. Marginal zone B-cell lymphoma of the conjunctiva. *Expert Rev Ophthalmol*, 2010, 5 (2): 177-188.
 - 426 Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, MÜLLER J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 3199-3202.
 - 427 Greer JB, Whitcomb DC. Role of *BRC A1* and *BRC A2* mutations in pancreatic cancer. *Gut*, 2007, 56: 601-605.
 - 428 Greiser EM, Greiser KH, Ahrens W et al. Risk factors for nasal malignancies in German men: the South German Nasal cancer study. *BMJ Cancer*, 2012, 12: 506-517.
 - 429 Grimaldos JE, Dimitrou N, Zilos A et al. Bilateral adrenocortical carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and a novel mutation in the MEN1 gene. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 6-12.
 - 430 Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (9): 2439-2450.
 - 431 Gronwald J, Cybulski C, Piciak W et al. Cancer risks in first-degree relatives of *CHEK2* mutation carriers: effects of mutation type and cancer site in proband. *Br J Cancer*, 2009, 100: 1508-1512.
 - 432 Grosskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 43-50.
 - 433 Groot J W, Links T P, Hofstra R M W, Pluuker J T M. An introduction to managing medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract*, 2006, 4 (3): 115-125.
 - 434 Grühl S L, Sharma P, Han T S. A family with PTEN mutations with malignancy and an unusually high number of offspring with autism spectrum disorder: a case report. *J Med Case Reports*, 2018, 12: 353-358.
 - 435 Grulich A.E., Poynten I.M., Machalek D.A. et al. The epidemiology of anal cancer. *Sexual Health*, 2012, 9: 504-508.
 - 436 Grundmark B., Garmo H., Loda M et al. The metabolic syndrome and the risk of prostate cancer under competing risks of death from other causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010; 19 (8): 2088-2097.
 - 437 Grvvalska E., Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Semin Oncol*, 2015, 42: 291-303.
 - 438 Guerrero-Aspizua S, Contil C.J., Escamez M.J et al. Assessment of the risk and characterization of non-melanoma skin cancer in Kindler syndrome: study of a series of 91 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14: 183-197.
 - 439 Guertin K.A., Freedman N.D., Loffield E. et al. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*, 2015, 113: 1081-1085.
 - 440 Guha P, Sarkar D, Ray A. et al. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis with skip metastasis to lung presented with Peutz-Jeghers Syndrome. *Tanaffos*, 2012, 11 (4): 63-68.
 - 441 Guimarães KB, Dos Santos B R M, Gordón Nuñez M A et al. Mucinous adenocarcinoma of minor salivary gland: case report and literature review. *J Clin Case Reports*, 2012, 2: 7-10.
 - 442 Guinart J, Domizio J, Bloom T et al. High incidence of gastrointestinal tract disorders and autoimmune in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. *JAMA Dermatol*, 2014, 150 (4): 412-418.
 - 443 Guo H, Xu J, Xiong H, Hu Sh. Case studies of two related Chinese patients with Carney complex presenting with extensive cardiac myxomas and *PRAAR A* gene mutation of c.491/492delTG. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 83-88.

- 444 Guo L.W., Zhang S.K., Liu S.Z. et al. Human papilloma-virus type-18 prevalence in oesophageal cancer in the Chi-nese population: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2016. 144: 469-477.
- 445 Gupta M.P., Lane A.M., DeAngelis M.M. et al. Clinical characteristics of uveal melanoma in patients with germline *BAP1* mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2015. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1114.
- 446 Gupta S., Maurva A.K., Ranjan K.R., Pal Denys D.K. Den-ys Drash syndrome: a rare presentation. *J Case Rep.* 2016. 6 (3): 432-434.
- 447 Gurta J.P., De Acosta D.M., Hafez N. et al. Spindle cell sarcomatoid carcinoma of the trachea: first case report of surgical resection. *J Cardiothor Surg.* 2016. 11: 128.
- 448 Ha M., Chung J.W., Hahn K.B. et al. A case of Cowden syndrome diagnosed from multiple gastric polyps. *World J Gastroenterol.* 2012. 18 (8): 861-864.
- 449 Habic A., Crisan D., Caraiati C., Grigorescu M. Tubercous scroosis with severe lymphangioleiomyomatosis and chy-lous ascites: a case report. *Hum & Veter Medicine.* 2015. 7 (4): 306-309.
- 450 Hadithi M., Mallant M., Oudejans et al. 18F-FDG PET ver-sus ct for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nuclear Med.* 2006. 47 (10): 1622-1628.
- 451 Hadikhale K., Martinsen J.I., Weiderpass E. et al. Occupa-tional exposure to solvents and bladder cancer: A popula-tion-based case-control study in Nordic countries. *Int J Can-cer.* 2017. 140: 1736-1746.
- 452 Haghighi Sh., Noorali S., Houshang A., Alizadeh M. Cronkhite-Canada syndrome associated with metastatic col-on cancer. *Case Rep Gastroenterol.* 2018. 12: 139-145.
- 453 Halat Sh.K., Ponsky L.E., MacLennan G.T. Large cell calci-fying Sertoli cell tumor of testis. *J Urol.* 2007. 177 (6): 2338.
- 454 Haug V., Weischer M., Park J.Y. *CHEK2* T1100delC mutation and risk of prostate cancer. *Prost Cancer.* 2014. Article ID 294575.
- 455 Half E., Bercovich D., Rozem P. Familial adenomatous po-lyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009. 4: 22-44.
- 456 Halfdanarson T.R., Bamlet W.R., McWilliams R.R. et al. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): a clinic based case-control study. *Pancreas.* 2014. 43 (8): 1219-1222.
- 457 Halfdanarson T.R., Rabc K.C., Rubin J., Petersen G.M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prog-nosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008. 19: 1727-1733.
- 458 Haikud R., Shenoy A.M., Naik S.M. et al. Xeroderma Pig-mentosum: clinicopathological review of the multiple ocu-locutaneous malignancies and complications. *Indian J Surg Oncol.* 2014. 5 (2): 120-124.
- 459 Hameed Sh., Vajayan S., Naik M., Rao S. et al. Multicentric osteosarcoma. *Singapore Med J.* 2012. 53 (10): e214-e217.
- 460 Hampf M., Ramp L., Bender H.G., Kueppers V. A case of a p13, HPV 52-positive vulvar carcinoma in an 18-year-old woman. *Gynecol Oncol.* 2006. 101: 530-533.
- 461 Hampf M., Sarajoun H., Wentzenen N. et al. Effect of Hu-man Papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and ana-traepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006. 108 (6): 1361-1368.
- 462 Han A.Y., Kuan E.C., Clair J.M.-St. et al. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the hip in the United States: a population-based cohort analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016. 142 (12): 1216-1223.
- 463 Handsurya A., Schellenbacher Ch., Kribbauer R. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *JDDG.* 2009. 7: 453-466.
- 464 Hansen J., Salmen M., Seiden A.I. et al. Risk of cancer among workers exposed to triel formelylene: analysis of three nordic cohort studies. *JNCI.* 2013. 105 (12): 869-877.
- 465 Handa H., Mura K., Tsutsu Y. et al. Solitary squamous cell papilloma of the lung in a 40-year-old woman with re-current laryngeal papillomatosis. *Pathology International.* 2008. 4: 43-439.
- 466 Haralidottir S., Hampel H., Wei L. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014. 16 (7): 553-557.
- 467 Hardt A., Suppel D., Odenthal M. et al. Development of hepatocellular carcinoma associated with anabolic andro-genic steroid abuse in a young bodybuilder: a case report. *Case Rep Pathol.* 2012. Article ID 195607.
- 468 Hariri G., Krishnam Raju K.V., Raju D.K. et al. Psychoso-cial factors associated with reverse smoking: a qualita-tive research. *J Int Soc Prevent Communit Dent.* 2016. 6: 529-534.
- 469 Harris H.R., Terry K.L. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract.* 2016. 2: 14-22.
- 470 Hartmann L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Atypical hyperplasia of the breast: risk assessment and manage-ment options. *N Engl J Med.* 2015. 372 (1): 78-89.
- 471 Hartwig S., Bauldau J.-J., Dominak-Felden G. et al. Estima-tion of the epidemiologic burden of HPV-related anogeni-tal cancers, precancerous lesions, and genital warts in wom-en and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second-generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res.* 2015. 1: 90-100.
- 472 Harvey J.A., Boberg V.E. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast can-cer risk. *Radiology.* 2004. 230: 29-41.
- 473 Hassegawa Y., Sato N., Nukawa H. et al. Lung squamous cell carcinoma arising in a patient with adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2013. 43 (1): 78-82.
- 474 Hassan M.M., Phan A., Li D. et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A US based case contro-ly study. *Int J Cancer.* 2008. 123: 867-871.
- 475 Hassan S.A., Bhateja S., Aggarwal N., Arora G. Verrucous leukoplakia - a diagnostic dilemma. *J Oral Health Dent.* 2019. 2 (2): 107-110.
- 476 Hattori Sh., Yamane Y., Shimomura R. et al. Carnev com-plex: a case with thyroid follicular adenoma without a *PRKARIA* mutation. *Surg Case Rep.* 2018. 4: 34.
- 477 Havranek O., Klobkova P., Hojny J. et al. Association of germline *CHK2* gene variants with risk and prognosis of non-Hodgkin lymphoma. *PLOS ONE.* 2015. 10 (10): e0110817.
- 478 Hazarev V.K., Ganvir S.M., Bodhade A.S. Verrucous hyper-plasia: a clinico-pathological study. *J Oral Maxillofacial Pathol.* 2011. 15: 187-191.
- 479 He Y., Xu L., Li Q. et al. Synchronous adrenocortical carci-noma and ovarian malignant mixed germ cell tumor: a case report and literature review. *Medicine.* 2018. 97: e10770.
- 480 Hearle N., Schumacher V., Menko F.H. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006. 12 (10): 3209-3216.
- 481 Heath J.A., Simbert E., Algar E.M. et al. Cancer Risks for Relatives of Children with Cancer. *J Cancer Epidemiol.* 2014. Article ID 806076.

482. Haidari Z., Abdani M., Mansournia M.A. Insulin resistance associated with differentiated thyroid carcinoma: a nested conditional logistic regression analysis of a matched case-control study data. *Int J Endocrinol Metab.* 2018. 16 (1): e14544.
483. Ichikuni H.A., Baccio C.A. A case of familial isolated hemihyperplasia. *BMC Med Genet.* 2004. 5: 1-6.
484. Heigadottir H., Hölm V., Jónsson G. et al. High risk of tobacco-related cancers in *CDKN2A* mutation-positive melanoma families. *J Med Genet.* 2014. 0: 1-8.
485. Hemavathi B., Bhaskar Y., Murthi G., Gupta M., Manoharan G.V. Kandler's syndrome: a rare case report. *J Dent Med Sci.* 2016. 15 (5): 64-67.
486. Hemminki K., Liu X., Ji J. et al. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Ann Oncol.* 2011. 23: 927-933.
487. Henderson T.O., Whittom J., Stovall M. et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2007. 99: 300-308.
488. Hennedige T.P., Neo W.T., Venkatesh S.K. Imaging of malignancies of the biliary tract: an update. *Cancer Imaging.* 2014. 14: 14-34.
489. Hennek A., Taylor M. The clinical variability of ataxia telangiectasia: an update. *ACR.* 2014. 15 (2): 8-10.
490. Herman A.M., Kushe A., Babu H. et al. Colorectal cancer in a patient with intestinal schistosomiasis: a case report from Kitalegaia Christian Medical Center Northern Zone Tanzania. *World J Surg Oncol.* 2017. 15: 146-150.
491. Hernandez-Martin A., Torrealba A. Rasopathies: developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations. *Actas Dermosifiliogr.* 2011. 102 (6): 402-416.
492. Heroni (Cataciou) A.D., Dancu C.E., Popescu C.R. Multiple cancers of the head and neck. *MEDICA J Clin Med.* 2013. 8 (1): 80-85.
493. Herzog C.E., Andrassy R.J., Eftekhari F. Childhood cancers hepatoblastoma. *The Oncologist.* 2000. 5: 445-453.
494. Hinkav-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014. 6: 208-217.
495. Hirko K.A., Selman A.S., Habas A. et al. Trends in breast cancer incidence rates by age and stage at diagnosis in gharbiyah, Egypt, over 10 years (1999-2008). *J Cancer Epidemiol.* 2013. Article ID 916394.
496. Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y. et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998. 90 (8): 660-665.
497. Hobert J.A., Eng C. *PTEN* hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med.* 2009. 11 (10): 687-694.
498. Hofstadter E.W. *PALB2* mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2011. 10 (2): 225-231.
499. Holander P., Rostgaard K., Smedby K.E. et al. Autoimmune and atopic disorders and risk of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2015. 182 (7): 624-632.
500. Hooper J.E., Schofield J., Soran H., Whitehouse R.W. Gorlin syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013. doi:10.1136/bcr-2013-201045.
501. Hore S.K., Rahman M., Yunus M. et al. Detecting arsenic-related skin lesions: experiences from a large community-based survey in Bangladesh. *Int J Environ Health Res.* 2007. 17 (2): 141-149.
502. Horiguchi N., Tahara T., Kawanuma T. et al. Unusual growth of an Epstein-Barr virus-associated differentiated early-stage gastric carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2018. 8: 657-660.
503. Horvath K.D., Swanstrom L.L., Jobe B.A. The short esophageal pathophysiology, incidence, presentation, and treatment in the era of laparoscopic antireflux surgery. *Annals OF Surgery.* 2000. 232 (5): 630-640.
504. Hosoya Y., Lefor A., Hirashima Y. et al. Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2010. 40 (8): 805-810.
505. Houge G., Lybak H., Gulati S. Mosaicism for combined trisomy of chromosomes 8 and 18 in a dysmorphic child: A result of failed tetraploidy correction? *BMC Medical Genetics.* 2009. 10: 42-48.
506. Hu E.-W., Liu L.-B., Jiang R.-Y., He X.-H. Gitter and hearing impairment: A case of a male patient with Ponder syndrome. *Oncol Letters.* 2014. 8: 2059-2062.
507. Hu H., Liu J., Luo X. et al. Genetic and functional analysis of a Li-Fraumeni syndrome family in China. *Sci Rep.* 2016. 6: 20221. doi:10.1038/srep20221.
508. Hu Q., Zhang Y., Zhang X., Fu K. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter Pylori infection: a review of current diagnosis and management. *Biomarker Res.* 2016. 4: 15-23.
509. Huang Sh., Lee L., Hanson N.B. et al. The spectrum of *WRN* mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat.* 2006. 27 (6): 558-567.
510. Huang X., Chen Y., Wu J. et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: A dose-response meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. 8 (3): 4781-4795.
511. Hub M., Bruguères L., Mascard E. et al. Difficulties of management of multiple synchronous bone tumors in Li-Fraumeni syndrome. *Case Rep Orthoped.* 2019: Article ID 8732089.
512. Huang Zh., Miao Sh., Wang L. et al. Clinical characteristics and *STK11* gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2015. 15: 166-173.
513. Humphries K.H., Gil S. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. *CMAJ.* 2003. 168 (8): 1001-1010.
514. El-Chemali S., Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med.* 2016. 37 (3): 505-511.
515. IARC Carbon black, titanium dioxide, and talc. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010. 93: 1-452.
516. IARC Inorganic and organic lead compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2006. 87: 1-471.
517. IARC Metals, arsenic, dusts and fibres. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012. 100C: 1-499.
518. IARC Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010. 98: -804.
519. IARC Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010. 99: -678.
520. IARC Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010. 92: 1-857.
521. IARC Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, ginseng, ginkgo and ginseng. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2002. 82: 1-556.
522. Iwasa H., Nanbo A., Nishikawa J. et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. *Viruses.* 2012. 4: 3420-3431.
523. Ilie M., Ilie I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016. 22 (44): 9694-9705.
524. Lié M.P., Aleksandar K., Markov B. et al. Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Pojosant Pregl.* 2014. 71 (12): 1159-1162.
525. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer.* 2012. 107: 2005-2009.

- 526 Imaizumi T, Ooshi M, Irie H et al. A case of asynchronous bilateral cancer of the ora commissure. *Clin Case Rep* 2018; 4 (5): 1-3
- 527 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119: 1108-1,24
- 528 Islami F, Boffetta P, Ren JS et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*, 2009; 125 (3): 491-524
- 529 Islami F, Sheikhatari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of esophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals Oncology*, 2011; 22: 754-760
- 530 Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*, 2015; 50: 58-64
- 531 Iwamoto M, Tanaka T, Nishida K, et al. Gastric MALT lymphoma with increased plasma cell differentiation showing unique endoscopic features. *Case Rep Gastrointest Med*, 2018. Article ID 8054284
- 532 Jacinthe L, Jean-Hughes C, Mathade L, et al. Oral and skin manifestations of tuberculous sclerosis complex. *J Oral Med Oral Surg*, 2019; 25: 34-37
- 533 Jacobson CA, Abramson JS. HIV-associated Hodgkin's lymphoma: prognosis and therapy in the era of cART. *Adv Hematol*, 2012; Article ID 507257 doi: 10.1552/ah.2012.507257
- 534 Jahromi A M, Pour A Sh. The epidemiological and clinical aspects of nasal polyps that require surgery. *Iran J Otorhinolaryngol* 2012; 24 (2): 75-78
- 535 Jauhi and M, Oloomi M, Najafpour R, et al. An association study between C-HIK1 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Pathol*, 2017; 26: 837-845
- 536 Jamilouy Y, Favier J, Pertuis M, et al. A MEN1 syndrome with a paraganglioma. *European J Hum Genet*, 2014; 22: 283-285
- 537 Jayalakshmy PS, Anish Mohan A, Kumar RK, Janana Beeti P. Rare combination of pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumour in a patient with neurofibromatosis 1 syndrome: a case report. *Surg Case Rep* 2015; 1: 102
- 538 Je Y., DeVivo I, Giovannucci E. Long-term alcohol intake and risk of endometrial cancer in the Nurses' Health Study 1980-2010. *Br J Cancer* 2014; 111: 186-94
- 539 Jekhorij W, Karabachev A.D., Umyrova E.R. Pulmonary haemorrhoidosis secondary to hereditary haemochromatosis, a case report. *Cancer Allied Spec*, 2020; 6 (1): 1-5
- 540 Jelsig AM, Qvist N., Brusaard K, et al. Hamman-Rich syndrome: A review. *Orphanet J Rare Dis*, 2014; 9: 101-110
- 541 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- 542 Jensen UB, Smids L., Timsbet S, et al. Mismatch repair defective breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 120: 777-782
- 543 Jeong S, Tong Y., Sha M, et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of distinctive characteristics between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*, 2017; 8 (10): 17292-17300
- 544 Jin F., Thaparambil J., Donopudi S.R, et al. Tobacco-specific carcinogens induce hypermethylation, dna adducts and DNA damage in bladder cancer. *Cancer Prev Res* 2017; 10 (10): 588-597
- 545 Jilani Z, Ziaee A, Kacem S, Smida M. Retinoblastoma and second bone sarcoma: a pediatric case report. *Ann Clin Case Reps*, 2016; 1: 1190-1192
- 546 Jo K.M., Yang S.Y., Park J.H., et al. Childhood colon cancer in a patient with stasis telangiectasia. *Ann Trans Med*, 2016; 4 (1): 11-15
- 547 Johns L.E., Houston R.C. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2992-3003
- 548 Jones E.A., Sayd M.I., Shenton A., Evans D.G. Basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer* 2011. Article ID 217378
- 549 Jongmans M.C., Loeffen J.L., Waanders E, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool. *Europ J Med Genet*, 2016; 49 (3): 116-125
- 550 Jongmans M.C.J., van der Burgt I., Hoogerbrugge P.M., et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Europ J Hum Genet*, 2011; 19: 870-874
- 551 Joo M.W., Kang Y.K., Ogura K, et al. Post-radiation sarcoma: a study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *PLoS ONE*, 2018; 13 (10): e0204927
- 552 Joos B, Joos N., Bumpous J, et al. Laryngeal squamous cell carcinoma in a 13-year-old child associated with Human Papillomavirus 16 and 18: a case report and review of the literature. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 37-41
- 553 Jordan H.L., Hopper J.L., Thomson R.J, et al. Influence of high-dose estrogen exposure during adolescence on mammographic density for age in adulthood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010; 19 (1): 12-29
- 554 Joshi J., Sahu O. Protection of human health by low-cost treatment in rural area. *J Biomed Engin Technol*, 2014; 2 (1): 5-9
- 555 Joshua T., Maria R., Rishi P. Brookes-Spiegler syndrome. *Dermatol Online J* 2012; 18 (12): 16-19
- 556 Jouan O.E.L., Eloudi S., Senhaji G, et al. A particular Dubreuil melanoma. *Integr Cancer Sci Therap*, 2018; 5 (6): 1-2 doi:10.15761/ICST.000295
- 557 Julian B., Wolk A., Johansson J-E, et al. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer*, 2012; 107: 895-900
- 558 Kadowaki Y., Kodama S., Moriyama M., Suzuki M. The relationship between Werner syndrome and a nonnasal malignant melanoma: two sibling cases of Werner syndrome with malignant melanoma. *Case Rep Otolaryngol*, 2017. Article ID 9361612
- 559 Keshi S., Agrawal A. Carcinoma of tongue in xeroderma pigmentosum: a medical image. *Imaging Med*, 2019; 11 (1): 3
- 560 Kalina P., el-Azhary R. Brooke-Spiegler syndrome with multiple scalp cylindromas and bilateral parotid gland adenomas. *Case Rep Radiol* 2012. Article ID 249483
- 561 Kaloga M., Drousos P., Diatta B.A, et al. Squamous cell carcinoma in African children with xeroderma pigmentosum: three case reports. *Case Rep Dermatol*, 2016; 8: 311-318
- 562 Kalvani R., Narshimhan A., Prakash Sh. Sinonasal carcinoma: a report of two cases. *J Clin Diagn Res*, 2014; 8 (2): 44-150
- 563 Kamal M.U., Tanq H., Mehak V, et al. A rare etiology of abnormally large gastric folds: Meckel's disease. *Case Rep Gastrointest Med*, 2019. Article ID 7927083
- 564 Kamwal M., Ding X-J., Cao Y. Familial risk for lung cancer (Review). *Oncol Letters*, 2017; 13: 535-542

- 565 Kamangar F, Chow W-H, Ahmet Ch. et al. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38 (1): 27-55
- 566 Kumaraj B, Purohit R. Mutational analysis of oculocutaneous albinism: a compact review. *BioMed Res Int*. 2014; Article ID 905472
- 567 Kamurupap K, Poonpracha T. Squamous cell carcinoma arising in chronic ulcers in leprosy. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88 (1): 58-61
- 568 Kanagal DV, Prasad K, Rajesh A. et al. Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a young girl with 46, XX karyotype: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (9): 2021-2022
- 569 Kang M, Ku J-H, Kwak Ch. et al. Effects of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, statin and COX2 inhibitor on the developments of urological malignancies: a population-based study with 10-year follow up data in Korea. *Cancer Res Treat*. 2018; 50 (3): 984-991
- 570 Kang Y-J, Smith ML, Canfel K. Anal cancer in high-income countries: increasing burden of disease. *PLoS ONE*. 2018; 13 (10): e0205105
- 571 Kanno H, Osano S, Shionaga M. VHL-associated optic nerve hemangioblastoma treated with stereotactic radiosurgery. *J Kidney Cancer VHL*. 2018; 5 (2): 1-6
- 572 Kantor M, Sobrado J, Patel S. et al. Hereditary colorectal tumors: a literature review on MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; Article ID 869382
- 573 Karamchandani D, Aras-Amiya R, Donaldson N. et al. Thyroid cancer and renal transplantation: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2010; 17: 159-167
- 574 Karlberg N, Jalanko H, Perleentupa J, Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2004; 41: 92-98
- 575 Karthikeyan P, Aswath N, Kumarasari R, Plummer Vinson syndrome: a rare syndrome in male with review of the literature. *Case Rep Dentist*. 2017; Article ID 6205925
- 576 Karunamithi G, Seethi P, Reddy K, Vivekanandam S. Radiation induced sarcoma of pelvis. *Internet J Oncol*. 2008; 6 (2): 1-4
- 577 Kast K, Krause M, Schuler M. et al. Late onset Li-Fraumeni syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2012; 12: 217-223
- 578 Kasuga M, Ueki K, Tajima N. et al. Report of the Japan Diabetes Society Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. *Cancer Sci*. 2013; 104 (7): 965-976
- 579 Kariyara S, Hedra S, Jain N. et al. P53 gene mutation and human papillomavirus (HPV) infection in esophageal carcinoma from three different endemic geographic regions of India. *Cancer Lett*. 2005; 218 (1): 69-79
- 580 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002; 346 (21): 1609-1615
- 581 Kaurav RS, Vasudevan S. Bilateral adrenocortical carcinoma presenting as large palpable lumps: a case report. *Kerala Med J*. 2017; X (1): 39-41
- 582 Kazantsev GB, Schwesinger WH, Heim-Hall J. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with lansoprazole and Nissen fundoplication: a case report. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55 (4): 600-602
- 583 Kazerouni N, Schaurer C, Friedman HB. et al. Family history of breast cancer as a determinant of the risk of developing endometrial cancer: a nationwide cohort study. *J Med Genet*. 2002; 39: 826-832
- 584 Keller HR, Record JL, Lali NU. Multiple Endocrine Neoplasia type 1: a case report with review of imaging findings. *Ochsner J*. 2018; 18: 170-175
- 585 Kelernter R, Sintonen HA, Hadzisevic K. et al. A patient with Rothmund-Thomson syndrome and all features of RA. *PADILINO Arch Dermatol*. 2005; 141: 617-620
- 586 Kelly S, Dwerryhouse S, Saffranek P, Hardwick R. Juvenile polyposis syndrome affecting the stomach: a case report. *J Med Case Reps*. 2008; 2: 314-316
- 587 Kemm MH, Man C-D, Hoang J-D. et al. Octreotide use in a patient with MEN 1 syndrome and multifocal pancreatic neuroendocrine tumors: a case report and review of the literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2019; Article ID 9462942
- 588 Kennedy M, Masterson A.V., Kern M, Flanagan F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *Am Pathol*. 2003; 56: 721-724
- 589 Kennedy-Nasser A.A., Hanley P., Bolland C.M. Hodgkin disease and the role of the immune system. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 28 (3): 176-186
- 590 Kesirreddy M, Mendola V.L., Jana B, Pate. Sh. Long-term response to vismodegib in a patient with Gorlin-Goltz syndrome: a case report and review of pathological mechanisms involved. *Cureus*. 2019; 11 (8): e5383
- 591 Khadka P, Korra S, Thapaliya J. Cutaneous tuberculosis: clinicopathologic arrays and diagnostic challenges. *Dermatol Res Pract*. 2018; Article ID 7201973
- 592 Khalid I, Khalid T.J., Jennings J.H. A welder with pneumosiderosis: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 6639-6641
- 593 Khan S.G., Oba K-S., Emmert S. et al. XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms. *DNA Repair*. 2009; 8: 114-125
- 594 Kharge P, Fernandes C., Jaurath V. et al. Poikiloderma: a varied presentation - Huriez syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2015; 6: 27-30
- 595 Kuljarska O., Lahti P., Aaltonen L.A., Nevanlinna H. CHEK2 1104delC and colorectal cancer. *J Med Genet*. 2003; 40: 42
- 596 Kim D-G, Kim S-D, Cha J.S. et al. Unusual presentation of bilateral adrenocortical carcinoma mimicking adrenal metastasis. *Korean J Urol*. 2011; 52: 715-717
- 597 Kim D.Y., Rha E.Y., Yoo G., Lim J.S. Squamous cell carcinoma on the upper lip of a patient with discoid lupus erythematosus. *Arch Plast Surg*. 2013; 40: 155-157
- 598 Kim J., Chang H., Jeong E.C. Sphenoidal-intestinal-type adenocarcinoma in the frontal sinus. *Arch Craniofac Surg*. 2018; 19 (3): 210-213
- 599 Kim J.-Y., M.D., Moon H.-G., M.D., Jeong Ch.-Y. et al. Peutz-Jeghers syndrome with intussusception. *J Korean Surg Soc*. 2009; 77: 353-356
- 600 Kim N-R., Lim S., Cho H-Y. Pediatric vulvar squamous cell carcinoma in a liver transplantation recipient: a case report. *J Gynecol Oncol*. 2011; 22: 207-210
- 601 Kim S.H., Kim S., Suh Y.S. et al. The retrospective analysis of prognostic significance of smoking status in bladder cancer. *Korean J Urol Oncol*. 2017; 15 (3): 111-120
- 602 Kim Y.J., Hong H.S., Jeong S.H. et al. Papillary thyroid carcinoma arising within a follicular adenoma. *Ultrasound Quarterly*. 2017; 33 (1): 62-65
- 603 King E.M., Gibson R., Boddows S. et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies. *Br J Cancer*. 2015; 112: 1585-1593
- 604 Kiprono S.K., Chania B.M., Beltramelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer*. 2014; 14: 157-160

- 605 Kiremita M C., Cakirb A., Arslan F et al. The bladder carcinoma secondary to schistosoma mansoni infection: a case report with review of the literature. *Int J Surg Case Reps*, 2015. 13. 76-78.
- 606 Kiriluk K.J., Prasad S.M., Patel A.R. et al. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol*, 2012. 30. 199-211.
- 607 Kirschner L.S., Sandrum F., Monbo J et al. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the *PRKARIA* gene in patients with the Carney complex. *Hum Mol Genet*, 2009. 9 (20). 3037-3046.
- 608 Kishimoto T., Kato K., Arakawa H. et al. Clinical, radiological, and pathological investigation of asbestosis. *Int J Environ Res Public Health*, 2011. 8. 899-912.
- 609 Kishnani P.S., Austin S.L., Pamela Arn P. et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genetics in Medicine*, 2010. 12 (7): 446-463.
- 610 Kitavovskii L., Oveak Z., Jazbec J. Multifocal hepatoblastoma in a 6-month-old girl with trisomy 18: a case report. *J Med Case Rep*, 2009. 3. 8319-8322.
- 611 Kitson S., Evans D.G., Crosbie E.J. Identifying high-risk women for endometrial cancer prevention strategies: proposal of an endometrial cancer risk prediction model. *Cancer Prev Res*, 2016, 10 (1), 1-13.
- 612 Kittameh M., Berkelhammer Ch. Detecting germline *BAP1* mutations in patients with peritoneal mesothelioma: benefits to patient and family members. *J Transl Med*, 2018, 16. 194-200.
- 613 Kiviyoga A., Ervasti H., Kinnunen J. et al. Chondrosarcoma in a family with multiple hereditary exostoses. *J Bone Joint Surg [Br]*, 2000, 82-B. 261-266.
- 614 Kizil Y., Aydi U., Yilmaz M. et al. Vocal cord leukoplakia: characteristics and pathological significance. *Int J Phonosurgery Laryngol*, 2012, 2 (1). 9-13.
- 615 Klebe S., Drimi J., Nasu M. et al. *BAP1* hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. *Biomarker Res*, 2015, 3. 14-21.
- 616 Klein J., Dawson L.A., Tran T.H. et al. Metabolic syndrome-related hepatocellular carcinoma treated by volumetric modulated arc therapy. *Curr Oncol*, 2014, 21. e340-344.
- 617 Kleiman R.A., Schofield S.J., Tucker M.A. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res*, 2012, 2. 15-22.
- 618 Kleiman R.A., Tarone R.E., Abramson D.H. et al. Hereditary retinoblastoma and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92. 24). 2037-2039.
- 619 Klimczak Ph F., Ventura D.H., Fauci F.R. et al. Association of a *PARK2* germline variant and epithelial ovarian cancer in a Southern Brazilian population. *Oncology*, 2016. 91 (2). 101-105.
- 620 Klimza H., Jackowska J., Tokarski M. et al. Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplakia and overcoming the umbrella effect. *PLoS ONE*, 2017, 12 (6). e0180590.
- 621 Knappskog S., Leivang B., Gansmo I.B. et al. Prevalence of the *CHFK2* R95 germline mutation. *Hered Cancer Clin Pract*, 2016. 14. 19-22.
- 622 Knoch J., Kamnitsch Y., Kabisch C., Bernburg M. Rare hereditary diseases with defects in DNA-repair. *Eur J Herediat*, 2012, 22 (4). 443-455.
- 623 Koh D.-H., Kim J.-I., Kim K.-H. et al. Welding fume exposure and chronic obstructive pulmonary disease in welders. *Occupational Medicine*, 2015. 65. 72-77.
- 624 Koh W.-P., Wang R., Jin A. et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*, 2013, 108. 1182-1188.
- 625 Koike K., Okada Y., Mori H. et al. Hypoparathyroidism-jaw tumor syndrome confirmed by preoperative genetic testing. *Intern Med*, 2018, 57. 841-844.
- 626 Koopmansch C., Mans C., Demetter P. et al. Differentiated type intracanalicular neoplasia-like lesion associated with squamous cell carcinoma of the anus: a case report with molecular profile. *Case Rep Pathol*, 2019. Article ID 230.640.
- 627 Kopf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type I. *The Oncologist*, 2000, 5. 477-485.
- 628 Kornev E., Skagers A., Tars J. et al. 5-year experience with lower lip cancer. *Stomatolog Bull Dent Macedonistat J*, 2005. 7. 95-98.
- 629 Köse F.M., Nak, M.M. Cervical premalignant lesions and their management. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2014, 15. 109-121.
- 630 Koshars C., Aveyard P., Oke J. et al. Smoking cessation and survival in lung upper aero-digestive tract and bladder cancer cohort study. *Br J Cancer*, 2017. 117. 1224-1232.
- 631 Kostaki D., Antonini A., Peris K., Fargnoli M.C. Skin cancer risk in autoimmune connective tissue diseases. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014, 149. 567-572.
- 632 Kothadia J.P., Nagaraju D.H., Katz S. et al. Hepatocellular carcinoma with liver metastasis in patient with Crohn's disease: a 10-year survival. *Case Rep Oncol Med*, 2019. Article ID 8471829.
- 633 Krampitz G.W., Norton J.A. *RET* gene mutations: genotype and phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*, 2014, 120. 920-931.
- 634 Kraiz C., Rapisuwa S., Reed H. et al. Cancer in Noonan-Costello Cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2011, 157 (2). 83-89.
- 635 Kraiz C.P., Franke L., Peters H. et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan-Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*, 2015. 112. 1392-1397.
- 636 Kreutzer M., Fenske N., Schnelzer M., Walsh L. Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners. *Br J Cancer*, 2015. 113. 1367-1369.
- 637 Krishnan V., Chawla A., Wae E., Peh W.C.G. Clinics in diagnostic imaging (159). *Singapore Med J*, 2015. 56 (2). 81-86.
- 638 Krokas H.E., Bjers M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5. a012583.
- 639 Krona C., Carén H., Sjöberg R.-M. et al. Analysis of neuroblastoma tumour progression, loss of *PHOX2B* on 4p13 and 17q gain are early events in neuroblastoma tumorigenesis. *Int J Oncol*, 2008, 32. 575-583.
- 640 Krueger H., Kwon J., Sadownik L. et al. What is the most appropriate age to start screening women for cervical cancer? *BC Medical J*, 2013. 55 (6). 282-286.
- 641 Krüger L., Demuth J., Neitzel H. et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis*, 2007. 28 (1). 107-111.
- 642 Kuvshinov N.Y., Ponomareva D.N., Shernina N.Y. et al. *CHFK2* 1100delC mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2007, 5 (3). pp. 153-156.
- 643 Kubo Sh., Takemura Sh., Tanaka Sh. et al. Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloroethane. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018. 2. 99-105.
- 644 Kubota K., Okada A., Kuroda J. et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a case study. *Case Rep Med*, 2011. Article ID 948328.

645. Kutan J, Kolek V, Faksova L et al. recurrent respiratory papillomatosis successfully treated with gefitinib: a case study. *Am J Med Case Rep*, 2015, 3 (11): 352-358
646. Kumar A, Jain V K., Bharadwaj M., Arya R.K. Olfier disease pathogenesis, diagnosis and management. *Feature Article*, 2015, 38 (6): e497-506
647. Kumar A., Tegg G.R., Varma G.K. Hurez syndrome: a rare palmoplantar keratoderma. *Int J Res Med Sci*, 2016, 4 (6): 2449-2451
648. Kumar S., Bujalwan P., Sami S.K. Carcinoma buccal mucosa underlying a giant cutaneous horn: a case report and review of the Literature. *Case Rep Oncol Med*, 2014. Article ID 518372
649. Kurata H., Nakanishi Ch., Murakami K. et al. Classical Hodgkin lymphoma-type and monomorphic-type post-transplant lymphoproliferative disorder following liver transplantation: a case report. *Surg Case Rep*, 2018, 4: 72
650. Kuriyama S., Tsubono Y., Horawa A. et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer*, 2005, 113: 148-157
651. Kwan Hoong Ng, Lim S. Mammographic breast density and its clinical applications. *Medical Physics*, 2015, 42 (12): 7059-7077
652. Kwon D.H., Nakakura E.K., Bergsland E.K., Dai S. Gastric neuroendocrine tumors: management and challenges. *Unraveling Cancer Targets Ther*, 2017, 7: 31-37
653. Kwon S.Y., Choe M.S., Lee H.W. et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the cervix and tumors of sex-cord stromal tumor with annular tubules of the ovary in Peutz-Jeghers syndrome. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24 (1): 92-95
654. Lai J.Ch.-Y., Weng Ch.-S., Huang Sh.-M. et al. Incidence and lifetime risk of uterine corpus cancer in Taiwanese women from 1991 to 2010. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56: 68-72
655. Lakhani M., Sivakumar K., Ghosh T. Fallopian tube cancer: BRCA gene involvement and/or origin of ovarian cancer? *RCOG World Congress*, 2016: EP3-043
656. Lallas A., Argenziano G., Zengin E. et al. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13 (5): 541-558
657. Lall E., Figueiredo B.C. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 1-9
658. Lambe M., Wigert A., Garmo H. et al. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 2011, 22 (8): 1163-1171
659. Lambert A.A., Dransfield M.J. COPD overlap syndromes: asthma and beyond. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2016, 3 (1): 459-465
660. Lampe A.K., Seymour G., Thompson P.W. et al. Familial neurofibromatosis microdeletion syndrome complicated by rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child*, 2002, 87: 444-445
661. Lan T., Zhuang H., Zhang H. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9 (3): 3972-3977
662. Lanoy E., Costaghiola D., Engels E.A. Skin cancers associated with HIV infection and solid organ transplant among elderly adults. *Int J Cancer*, 2010, 126 (7): 1724-1735
663. Laprise C., Cahoon E.K., Lynch Ch.F. et al. Risk of lip cancer after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2019; 19 (1): 227-237
664. Lapunzina P., Lopez R.O., Rodriguez-Laguna L. et al. Impact of NGS in the medical sciences: genetic syndromes with an increased risk of developing cancer as an example of the use of new technologies. *Genet Mol Biol*, 2014, 37 (1): 241-243
665. Larcharacensu N., Cort N.T., Praneetvatakul V. et al. Epstein-Barr virus associated lymphoepithelial carcinoma of the parotid gland: a clinicopathological report of three cases. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89 (9): 1536-1541
666. Laruzzi L., Roversi C., Vespri L., Rohmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2010; 5: 2-17
667. Larson A.M., Hedgire S.S., Deshpande V. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet*, 2012, 82: 558-563
668. Larsson S.C., Bergkvist L., Nässtrand L. et al. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 497-503
669. Lau H.-Y., Chen Y.-J., Yen M.-Sh. et al. Primary fallopian tube carcinoma: a clinicopathologic analysis and literature review. *J Chinese Med Assoc*, 2013, 76: 583-587
670. Lauer J.M., Krause A., Vaughan T.L., Monnat R.J. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS ONE*, 2013, 8 (4): e59709
671. Lavry P.M., Loefer F.L., Norm and Ch. et al. Small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: report of a bilateral case in a teenager associated with SMAR1-A germline mutation. *Pediatr Develop Pathol*, 2016, 19: 56-60
672. Lazzareschi I., Barone G., Mastrangelo S. et al. Could APC gene screening be useful in children with hepatoblastoma? Early onset of adenocarcinoma in a child with familial adenomatous polyposis and hepatoblastoma. *Tumori*, 2009, 95: 819-822
673. Lee E.-Y., Mai T.T.X., Chang Y., Ki M. Trends of liver cancer and its major risk factors in Korea. *Epidemiol Health*, 2015, 37: e2015016
674. Lee H.S., Cheung D.Y., Kim J.I. et al. A Case of spontaneous regression of advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci*, 2010, 25: 1518-1521
675. Lee K.-M., Choi J.-Y., Park S.K. et al. Genetic polymorphisms of ataxia telangiectasia mutated and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14 (4): 821-826
676. Lee M.J., Kim N., Choe J.-Y. et al. Clinicopathological analysis of ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma with igg4-positive cells. *PLoS ONE*, 2015, 10 (6): e0131458
677. Lee M., Park E.-Ch., Chang H.-S. et al. Socioeconomic disparity in cervical cancer screening among Korean women - 1998-2010. *BMC Public Health*, 2013, 13: 553-560
678. Lee R.S., Higgs D., Haddo O. et al. Osteosarcoma associated with Diamond-Blackfan anaemia: a case of a child receiving growth hormone therapy. *Sarcoma*, 2004, 8 (1), 47-49
679. Lee Z.-E., Modiri A. Palmoplantar keratoderma associated with esophageal cancer. *N Engl J Med*, 2012, 367 (24): e35
680. Lefevre H., Bouvattier C., Lahlou N. et al. Prepubertal goncomatosis in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Europ J Endocrinol*, 2006, 154: 221-227
681. Lichtman A.R., McGibbon D., Siefman M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 70-75
682. Lökälakala P.T., Khammissa R.A., Krauer B. et al. Ocutaneous adnexal and squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer*, 2015. Article ID 167847
683. Leng W.W.J., Westerman A.M., Westerman M.A.J. et al. Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *J Clin Pathol*, 2007, 60: 392-396

- 684 Letásová S, Medveová A, Šovčíková A et al. Bladder cancer: a review of the environmental risk factors. *Environ Health*, 2012, 11 (Suppl 1): S11
- 685 Levic J., Gošić Dondo S., Ivanović D et al. An outbreak of aspergillus species in response to environmental conditions in Serbia. *Pestic Phytomed (Belgrade)*, 2013, 28 (3): 167-179
- 686 Levy A.D., Patel N., Dow N. et al. Abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*, 2005, 25 (2): 455-48
- 687 Levy-Lahad E., Lahad A., Eisenberg S. et al. A single nucleotide polymorphism in the *RAD51* gene modifies cancer risk in *BRC A2* but not *BRC A1* carriers. *PNAS*, 2001, 98 (6): 3232-3236
- 688 Li Ch Y., Dai Y.-X., Chen Y.-J et al. Cancer risks in vitiligo patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15: 1847, 856
- 689 Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog*, 2012, 31 (1): 64-74
- 690 Li H., Hu B., Zhou Z.-Q et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 161-168
- 691 Li J., Woods S.L., Healey S. et al. Point mutations in exon 1B of *APC* reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet*, 2006, 98: 830-842
- 692 Li K., Yu Sh. Oesophageal cancer and occupational exposure to rubber: a nested case-control study. *Ann Occup Hyg*, 2000, 44 (5): 355-359
- 693 Li L.-J., Wang Zh.-Q., Wu B.-P. Peutz-Jeghers syndrome with small intestine malignancy and cervical carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (48): 7397-7399
- 694 Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *JID*, 2011, 204: 217-223
- 695 Li P., Znaor A., Holcatova I et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Europ Urol*, 2019, 67: 1134-141
- 696 Liang H., Fan J.-H., Qiao Y.-L. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med*, 2017, 14 (1): 33-41
- 697 Liang X., Hu F., Ma Zh. et al. Obstructive jaundice due to von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic lesions: a case report. *Oncol Letts*, 2014, 8: 446-448
- 698 Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1620-1625
- 699 Lichardopoul C. Cryptorchidism and precocious puberty in a patient with Noonan syndrome and 21-hydroxylase deficiency. *Acta Endocrinol*, 2015, XI (3): 356-362
- 700 Lin P.-H., Kataguchi Y., Mupas-Uy J. et al. Bilateral orbital marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue in a patient with hepatitis B virus infection. *Am J Ophthalmol Case Reps*, 2017, 7: 27-30
- 701 Lin W.-J., Jiang R.-S., Wu Sh H. et al. Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study. *J Oncology*, 2011, Article ID 525976
- 702 Lin X., Wu D., Zheng N. et al. Gonadal germ cell tumors in children. *Medicine*, 2017, 96: 20-28
- 703 Liu A.-X., Shi H.-Y., Cui Zh.-J. et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotype female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod*, 2014, 29 (7): 1413-1419
- 704 Liu X.-D., Qu Y., Lu S.-S. Synchronous double primary lung cancer: a report of three cases. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26 (1): E17-E21
- 705 Liu Y., Xu Zh., Feng R. et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12: 104-111
- 706 Liu H., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 818-824
- 707 Liu Mares W., MacLennan J.A., Sherman R. et al. Pancreatic cancer clusters and arsenite-contaminated drinking water wells in Florida. *BMJ Cancer*, 2013, 13: 111-118
- 708 Ljubenovic M.S., Ljubenovic D.B., Bincic L.I. et al. Cutaneous tuberculosis and squamous-cell carcinoma. *Am Bras Dermatol*, 2011, 86 (3): 541-544
- 709 Lodish M.B., Stratakis C.A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1: tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24 (3): 439-442
- 710 Lodish M.B., Stratakis C.A. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Fam Cancer*, 2011, 10 (3): 481-490
- 711 Lokko C., Turner J., Yoo W. et al. Anal squamous cell carcinoma in African Americans with and without HIV: a comparative study. *J Clin Exp Treat*, 2015, 1 (1): 6-10
- 712 Lomas A., Leonardi-Boe J. and Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. *Br Assoc Dermatol*, 2012, 166: 1069-1080
- 713 Long K.L., Sippe R.S. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int J Endo Oncol*, 2018, 5 (1): 11E-19
- 714 Longacre M., Snyder N.A., Housman G. et al. A comparative analysis of genetic and epigenetic events of breast and ovarian cancer related to tumorogenesis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 759-775
- 715 Loriet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F., Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110 (4): 354-361
- 716 Lortschher D.N., Sengelmann R.D., Allen Sh.B. Acrochordon-like basal cell carcinomas in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Online J*, 2013, 13 (2): 21-23
- 717 Loria D., Barros E., Zanetti R. Cancer and verbal male consumption: a review of possible associations. *Pan Am J Public Health*, 2009, 25 (6): 530-539
- 718 Loo S.F., Lovelock P., Cheney V., Trench C. et al. Variation in the *RAD51* gene and familial breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: R26
- 719 Lott M. Do occupational exposures to vinyl chloride cause hepatocellular carcinoma and cirrhosis? *Liver International*, 2017, 37: 630-633
- 720 Lu D., Xu F., Hu K. et al. Occupational ultraviolet exposure and risk of non-Hodgkin's lymphomas: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8 (37): 62358-62370
- 721 Lu Sh., Liu Y., Shi R., Zhou P. Successful treatment of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis with CO2 laser and photodynamic therapy. *Case Rep Otolaryngol*, 2019, Article ID 7394879
- 722 Lubin J.H., Caporaso N.E. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and metrics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15 (3): 517-523
- 723 Lucantoni E., Bosetti C., Tassinari R. et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer*, 2007, 97 (7): 995-998
- 724 Lucin F.B., Stephens S.J., Patta M. et al. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol*, 2013, 6 (3): 287-295

- 724 Lao J., Beresford S., Chen C. et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*, 2014, 111: 1432-1439.
- 726 Lunardi F., Caiaresse F., Furlan L. et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma 33 years after kidney transplantation. *NDT Plus*, 2011, 4: 49-52.
- 727 Lynch H.T., Lynch J.F., Lanspa S.J. Familial pancreatic cancer. *Cancers*, 2010, 2: 1861-1883.
- 728 Lynch M.C., Anderson B.F. Illeocecal adenocarcinoma and ureteral transitional cell carcinoma with multiple sebaceous tumors and keratoacanthomas in a case of Muir-Torres syndrome. *Dermatol Res Pract*, 2010, 10: Article ID 73160.
- 729 Lynch S.H., M., Vrieling A., Lubin J.H. et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*, 2009, 170 (4): 403-414.
- 730 Lyng E., Andersen A., Rylander L. et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspectives*, 2006, 114 (2): 213-219.
- 731 Ma B., Corry J., Rushin D. et al. Combined modality treatment for locally advanced squamous-cell carcinoma of the oropharynx in a woman with Bloom's syndrome: A case report and review of the literature. *Ann Oncol*, 2001, 12: 10: 5-10, 7.
- 732 Mabula J.B., Chalya P.B., L., Mchembe M.D. et al. Skin cancers among Africans at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatology*, 2012, 12: 4-11.
- 733 Machado C., Pereira A., Cruz J.M. et al. A novel SRY non-sense mutation in a case of Swyer syndrome. *J Pediatr Neonat Indiv Med*, 2014, 3 (1): e030107.
- 734 Machado N.O., Chopra P.J., Al-Zadny A., Younis Sh. Cholelithiasis in adults with etiopathogenesis, presentation, management and outcome: case series and review. *Gastroenterol Res Pract*, 2015. Article ID 602591.
- 735 Machalek D.A., Gutlich A.E., Hillman R.J. et al. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health*, 2013, 13: 946-952.
- 736 Madeleine M.M., Finch J.L., Lynch C.F. et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2013, 13: 3202-3209.
- 737 Majumra T., Kono T., Oori F. et al. Anal canal adenocarcinoma in a patient with longstanding Crohn's disease arising from rectal mucosa that migrated from a previously treated rectovaginal fistula. *Am J Case Rep*, 2016, 17: 448-453.
- 738 Magalhães M.N., Barbosa L.E.R. Anal canal squamous carcinoma. *J Coloproctol*, 2017, 7 (1): 72-79.
- 739 Magrath I. Dengs Burkitt and the African lymphoma. *ecancer*, 2009, 3: 159-170.
- 740 Mai P.H., Khuchua P.P., Loud J.T. et al. Prevalence of cancer at baseline screening in the national cancer institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (12): 1640-1645.
- 741 Mastris A., Baskin L.B., Lee E.L. Malignancies arising in oncocytic Schneiderian papillomas. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125: 1365-1367.
- 742 Majchrzak E., Szybiak B., Wegner A. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radio Oncol*, 2014, 48 (1): 1-10.
- 743 Majdoub S., Zaghouani H., Cheikh Y.B. et al. Nevod basocel carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017, 81: 414-416.
- 744 Mak D., Sengayi M., Chen W.C. et al. Liver cancer mortality trends in South Africa: 1999-2015. *BMC Cancer*, 2018, 18: 798-806.
- 745 Maldonado-Colan G., Hernandez-Zepeda C., Durán McKinstler C., Garza-Romero M.T. Inherited epidermolysis bullosa, a multisystem disease of skin and mucosae fragility. *Paed Dermatol*, 2017, 18 (4): 267-273.
- 746 Malikarjunnappa S.S., Jakate Sh. Cryptic early gastric carcinoma in gastric stump: challenges in diagnostic evaluation. *Case Rep Pathol*, 2019, Article ID 1794370.
- 747 Malka D., Hammel P., Maza F. et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, 51: 849-852.
- 748 Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer*, 2011, 2 (4): 475-484.
- 749 Mamad C., Mekaoui N., Ouaadghin F.Z. et al. Neurofibromatosis type 1 in four children cases. *Neurosci Med*, 2017, 8: 33-40.
- 750 Manavi S., Mahajan V.K. Rothmund-Thomson syndrome. *Indian Dermatol Online J*, 2014, 5: 518-519.
- 751 Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 6 (3): 185-196.
- 752 Manjunath B.G., Shenoy V.G., Raj P. Persistent Müllerian duct syndrome: how to deal with the müllerian duct remnants - a review. *Indian J Surg*, 2010, 72: 16-19.
- 753 Markaney G., Leone P., Cruss M. et al. Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence. *Fam Cancer*, 2017, 16 (3): 371-376.
- 754 Masoum Nejad S.E., Yazdan Panah M.J., Taysyebi M., N. Griscelli syndrome: a case report. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8 (4): 72-75.
- 755 Maqdas S., Bogenmann L., Bause-Ligier M. et al. Leydig cell tumor in a patient with 49,XXXXY karyotype: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 72-80.
- 756 Marshall D.T., Thomas Ch R. Carcinoma of the anal canal. *Oncol Rev*, 2009, 9: 27-40.
- 757 Martelli S., De Luca A., Stellacci E. et al. Heterogeneous germline mutations in the *CBL* tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet*, 2011, 87: 250-257.
- 758 Martinez C.A.R., Pinheiro L.V., Rossi D.H. et al. Adenocarcinoma of the right colon in a patient with Bloom syndrome. *Case Rep Surg*, 2016, Article ID 3176842.
- 759 Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol*, 2012, 3: 145-157.
- 760 Marwah N., Garg S., Chhabra S. et al. Malignant melanoma in a case of xeroderma pigmentosum. *Egyptian Dermatol Online J*, 2011, 7 (2): 11-15.
- 761 Mascari S., Dewamnia A., Stoffel E.M. et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*, 2011, 13 (7): 651-658.
- 762 Mascari S., Dillon D.A., Rath M. et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni Syndrome Consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133 (3): 1125-1130.
- 763 Mas A., Anticic A. NBS1 heterozygosity and cancer risk. *Current Genomics*, 2008, 9: 275-281.
- 764 Masoudi A., Marrakchi S., Kamaoui H. et al. Clinical and laboratory findings in 8 patients with Bloom's syndrome. *J Dermatol Case Rep*, 2012, 1: 29-33.
- 765 Masoomi B., Shields J.A., Shields C.I. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*, 2018, 30: 102-109.
- 766 Matamala G.N., Toro M.A.F., Ugarte E.V., Mendoza M.L. Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008, 13 (10): E640-643.
- 767 Mathew C.G. Fanconi anemia genes and susceptibility to cancer. *Oncogene*, 2006, 25: 5875-5884.

- 768 Maier D., Dado R., Prindus R. et al. Alkaline reflux esophagitis in patients with total gastrectomy and Roux-en-Y esophagojejunostomy. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010; 19 (3): 247-252
- 769 Matyakhina L., Bei T.A., McWhunney S.R. et al. Genetics of Carney Triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92 (8): 2938-2943
- 770 Mbuyi-Musanayazi S., Kasole T.L., Lunak A. et al. Meningocele in a congolese female with Beckwith-Wiedemann phenotype. *Case Rep Genet*, 2014, Article ID 989425
- 771 McArdle D.J.T., Notti I., Hane R., McArdle J.P. Extrasosseous Ewing sarcoma arising in a chronically lymphedematous limb. *J Vasc Surg Cases Innov Techn*, 2018; 4 (3): 211-216
- 772 McDuffie H.H., Pahiya P., Kannanayake Ch.P. et al. Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarcoma (STS) and control subjects. *BMC Cancer*, 2009; 9: 70-78
- 773 McElroy J.A., Kruse R.L., Guthrie J. et al. Cadmium exposure and endometrial cancer risk: a large midwestern US population-based case-control study. *PLoS ONE*, 2016; 12 (7): e0179360
- 774 McGarry M.E. Long term oncologic surveillance in Maffucci syndrome: a case report. *J Oncol Sci*, 2017; 3: 140-144
- 775 Mchenry C.R., Phitsyakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The Oncologist*, 2011; 16: 585-593
- 776 McKenna L.R., Edl B.H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg*, 2014; 3 (4): 258-275
- 777 McVeigh T.P., Duff M., Carroll C. et al. MUTYH-associated polyposis: the Irish experience. *Ir Med J*, 2016; 109 (10): 385
- 778 Modani S., O'Kelly P., O'Brien K.M. et al. Bladder cancer in renal allograft recipients: risk factors and outcomes. *Transplant Proceed*, 2014; 46: 3406-3473
- 779 Modet V., Haisted Ch.H. Folate, alcohol, and liver disease. *Mol Nutr Food Res*, 2013; 57 (4): 596-606
- 780 Medina Alba P.S., Bulusu R., Carroll N. et al. GIST (gastrointestinal stroma tumor) predisposition syndromes: What other features should we look for when we suspect a GIST? *ECR*, 2017. doi: 10.1594/ecr2017/C-1507
- 781 Melchior H., Resta N., Park J.-G. et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers. *Gut*, 2006; 55: 984-990
- 782 Mehrotra R., Gupta A., Singh M., Ibrahim R. Application of etiology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Mol Cancer*, 2006; 5: 11-20
- 783 Mehrotra D., Goel M., Kumar S. et al. Oral verrucous lesions: controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2012; 2 (3): 163-169
- 784 Meent R., Kaletsch U., Kaatsch P. et al. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999; 8 (9): 793-799
- 785 Melamed A., Paucker R., Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician*, 2006; 73 (6): 1039-1044
- 786 Melbårde-Gorkuda I., Irmes A., Bérzaga D. et al. Challenges in the management of a patient with Cowden syndrome: case report and literature review. *Hered Cancer Clin Pract*, 2012; 10: 5-9
- 787 Méndez L.C., Hsieh E., Earle C.C., Wong Sh. Synchronous anal canal carcinoma in a heterosexual couple. *BMC Cancer*, 2018; 18: 884-887
- 788 Menon R.K., Ferrau F., Kurzwinski T.R. et al. Adrenal cancer in neurofibromatosis type 1: case report and DNA analysis. *Endocr Diagn Metabol*, 2014; doi: 10.530/EDM-4-0674
- 789 Menon Sh., Nightingale P., Trudgill N. Is hormone replacement therapy in postmenopausal women associated with a reduced risk of oesophageal cancer? *United Europ Gastroenterol J*, 2014; 2 (5): 374-382
- 790 Mersch J., Jackson M.A., Park M. et al. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 2015; 12: 269-75
- 791 Meic O., Keskin Y., Hafiz G. et al. Oral proliferative verrucous leukoplakia and undiagnosed oral precursor lesion that requires retrospective clinicopathological correlation. *Dermatol Online J*, 2010; 16 (5): 6-7
- 792 Michaud D.S., Giovannucci E., Willet W.C. et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*, 2001; 286: 921-929
- 793 Migle E., Mastroruzzi A., Po A. et al. Characterization of modioloblastoma in Fanconi anemia: a novel mutation in the *BRCA2* gene and SHH molecular subgroup. *Biomarker Research*, 2015; 3: 13-25
- 794 Mikami T., Sasaki Y., Shimoyama T. et al. Endoscopic polypectomy using double-balloon enteroscopy is useful for the treatment of Peutz-Jeghers syndrome even in children. *J Med Cases*, 2011; 2: 265-267
- 795 Mikhailenko D.S., Kimov A.V., Matveev V.B. et al. Case of hereditary papillary renal cell carcinoma type I in a patient with a germline *MFT* mutation in Russia. *Front Oncol*, 2020; 9: 1566
- 796 Miiano M.T., Peterson C.R., Zhang F. et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: Population-based study of risk factors. *Head Neck*, 2012; 34 (12): 1782-1788
- 797 Miller D. The clinical implications of new insights into the origins of epithelial ovarian cancer with emphasis on the British Columbia Ovarian Cancer Prevention Initiative. *J Health Spec*, 2016; 4: 5-11
- 798 Mir K.S., Baek H.J., Han D.K. et al. Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation (WAGR) syndrome: successful treatment of the first case with bilateral Wilms' tumors in Korea. *Korean J Pediatr*, 2008; 51 (12): 1355-1358
- 799 Min K.W., Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J Cell Mol Med*, 2006; 10 (4): 995-1013
- 800 Minami A., Nakanishi A., Kitagishi Y. et al. Roles of estrogens in prostate cancer development via the modulation of DNA-repair system. *Cancer Sci Res Open Access*, 2014; 1 (2): 1-8
- 801 Mirman L.E., Dolinsky J.S., Chase D.M. et al. Hereditary predisposition to ovarian cancer: looking beyond *BRCA1* and *BRCA2*. *Gynecol Oncol*, 2015; 137: 86-92
- 802 Mitsoulis D., Becker J. Muir-Torre syndrome. *CMAJ*, 2016; 188 (5): E95
- 803 Mir Altabad Gh. Angerach L. Neuroderma pigmentosum in children: report of 4 cases. *Health Scope*, 2020; 9 (4): e100099
- 804 Miyahara K., Tobe Sh., Shizuku T. et al. Colon cancer of Peutz-Jeghers syndrome with gallbladder endocarditis. *Ann J Gastroenterol*, 2019; https://doi.org/10.1007/s12328-019-1100-1
- 805 Miyamoto C., Balazsi M., Bakalian S. et al. Uveal melanoma: ocular and systemic disease. *Saudi J Ophthalmol*, 2012; 26: 45-149
- 806 Miyazaki M., Takada T., Miyakawa Sh. et al. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic

- surgeons for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15 (1): 14-24.
- 807 Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Int J Clin Oncol*. 2006; 36 (9): 582-597.
- 808 Mizumachi T, Sakashita T, Kishimura Y et al. Synchronous HPV-positive squamous cell carcinoma of the bilateral base of the tongue. *Otolaryngology*. 2014; 4 (2): 1000164.
- 809 Moes-Sosnowska J, Szalona L, Nowakowska D et al. Germ-line SMARCA4 mutations in patients with ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 32-37.
- 810 Molodtsova V, Ryabova M, Dvorakovskaya I et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir Med Case Rep*. 2018; 25: 323-326.
- 811 Monsalve J, Kapur J, Malik D, Babyn P.S. Imaging of cancer predisposition syndromes in children. *RG*. 2011; 31 (1): 263-281.
- 812 Montgomery G.S., Howenstone M. Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2009; 30 (8): 302-312.
- 813 Moore S.W., Tshifunaro N., Grobbelaar J.J. Lessons from the hepatoblastoma-familial polyposis connection. *S Afr Med J*. 2012; 102 (11): 888-889.
- 814 Morath C., Mueller M., Goldschmidt H et al. Magnesium in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1582-1588.
- 815 More Ch B., Thakkar K., Patel H. Oral leukoplakia: a hospital-based study. *J Int Oral Health*. 2011; 3: 23-30.
- 816 Morgaonkar M., Kalwaniya S., Jain S.K., Yadav D. Long nail, cuticle in Kuster syndrome. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2016; 17: 235-238.
- 817 Moreira E., Lisboa C., Alves S. et al. Cutaneous lesions as the first manifestation of systemic follicular lymphoma in an HIV patient. *Dermatol Online J*. 2008; 14 (7): 17-18.
- 818 Moreira M.B., Quiao C.R.D.C., Zandonia-Teixeira A.C. et al. Discrepant outcomes in two Brazilian patients with Bloom syndrome and Wilms tumor: two case reports. *J Med Case Rep*. 2013; 7: 284-288.
- 819 Morrison P.J., Atkinson A.B. Genetic aspects of familial thyroid cancer. *The Oncologist*. 2009; 14: 571-577.
- 820 Mortaz E., Marashian S.M., Ghaffarpour H. et al. A new ataxia-telangiectasia mutation in an 11-year-old female. *Immunogenetics*. 2017; 69: 415-419.
- 821 Mortazavi H., Safi Y., Bahariand M. Oral white lesions: an updated clinical diagnostic decision tree. *Dent J*. 2019; 7: 15-38.
- 822 Moslehi R., Schymura M.J., Nayak S., Coles F.B. Ocular adnexa non-Hodgkin's lymphoma: a review of epidemiology and risk factors. *Expert Rev Ophthalmol*. 2011; 6 (2): 181-193.
- 823 Mossé Y.P., Laudenslager M., Longo L. et al. Identification of *ALK* as the major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008; 455: 930-935.
- 824 Moti F.E. Mesothelioma: a review. *Ochsner J*. 2012; 12: 70-79.
- 825 Moussa M., Seim H., Elrefai S.M. Oral proliferative verrucous leukoplakia: the unsolved paradox. *Madridge J Dent Oral Surg*. 2017; 2 (2): 55-58.
- 826 Mozaffari H.R., Rezenci F., Shariq R., Mirbahar S.G. Seven-year follow-up of Peutz-Jeghers syndrome. *Case Rep Dentistry*. 2016; Article ID 6052181.
- 827 Mozaffari H.R., Ramezani M., Janbaahsh A., Sadeghi M. Malignant salivary gland tumors and Epstein-Barr virus (EBV) infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prevent*. 2017; 18: 1201-1206.
- 828 Mucci L.A., Dickman P.W., Steinbeck G. et al. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003; 88: 84-89.
- 829 Mahopadhyay A.K. Unilateral nevus of ota with bilateral nevus of ito and palatal lesion: A case report with a proposed clinical modification of Tanino's classification. *Indian J Dermatol*. 2013; 58: 286-289.
- 830 Muley P.B., Kale L., Sodhi S.K., Kadam V. A case series: smokeless tobacco induced oral premalignant lesions. *As J Case Rep Med & Health*. 2018; 1 (1): 1-5.
- 831 Marger K., Jones D.L. Human papillomavirus carcinogenesis: an identity crisis in the retinoblastoma tumor suppressor pathway. *J Virol*. 2015; 89 (9): 4708-4711.
- 832 Mussa A., Molnatto C., Baldassarro G. et al. Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel, epigenotype specific histotype targeted screening protocol. *J Pediatr*. 2016; 176: 142-149.
- 833 Mustafa M.S., Kamali K., Yousif Kh., Zain M. Peutz-Jeghers syndrome presenting with non-small cell lung cancer. *MOL Clin Med Case Rep*. 2018; 8 (2): 38-39.
- 834 Mutafoglu K., Cecen E., Cakmakci H. Isolated hemihyperplasia in an infant: an overlooked sign for Wilms tumor development. *Iran J Pediatr*. 2010; 20 (1): 113-117.
- 835 Muthukrishnan A., Wamakuasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J Med Res*. 2018; 148: 35-40.
- 836 Munoz L.L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 32-47.
- 837 Myntarek M., Schober T., Behrendts U., Maackel-Kolhoff B. Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clinic Development Immunol*. 2013; Article ID 814973.
- 838 Na H.-K., Lee J.Y. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 1116-1131.
- 839 Nadeau C., Descauque D., Laban E. Cutaneous horn of the breast: a rare clinical feature. *Obstet Gynecol cases Rev*. 2016; 3 (4): 84-85.
- 840 Nadhan K.S., Larijani M., Abbott J. et al. Prevalence and types of genital lesions in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (3): 323-329.
- 841 Nagao Y., Nakasone K., Maeshiro T. et al. Successful treatment of oral lichen planus with direct-acting antiviral agents after liver transplantation for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2017; 11 (3): 701-70.
- 842 Nagarkatti-Gude N., Wang Y., Ali M.J. et al. Genetics of primary intraocular tumors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20 (4): 244-254.
- 843 Nagels G., Peters R.S., Kloze E. et al. Bone mineral density and breast cancer risk: results from the Vorrarlberg Health Monitoring & Prevention Program and meta-analysis. *Bone Reports*. 2017; 7: 83-89.
- 844 Nagpal B., Hegde U., Archana S. et al. Hodgkin's lymphoma: a comprehensive review for oral health care practitioners. *Int J Health Science Res*. 2016; 6: 335-343.
- 845 Nagy R., Sweet K., Eng Ch. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004; 23: 6445-6470.
- 846 Nau S.M., Shivakumar M.C., Appay M.K. et al. A case of Plummer-Vinson syndrome: esophageal web dysphagia treated by dilatation with cuffed endotracheal tube. *Int J Head Neck Surg*. 2011; 2 (3): 161-165.
- 847 Nar P.A. Vulver lichen sclerosis et atrophicus. *J Midlife Health*. 2017; 8 (2): 55-62.

- 848 Nakagomi H., Hirotsu Y., Okimoto K. et al. *PALB2* mutation in a woman with bilateral breast cancer: A case report *Mol Clin Oncol*, 2017, 6, 556-560
- 849 Nakamura K., Banno K., Yanokura M. et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review) *Molecular Clinic Oncol*, 2014, 2, 909-916
- 850 Nakamura K., Nakayama K., Minamoto T. et al. Lynch syndrome-related clear cell carcinoma of the cervix: a case report *Int J Mol Sci*, 2018, 19, 979-985
- 851 Nandikoru A. G., Venugopal S., Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome – a case-series study and review of literature *Breast Cancer - Targets and Therapy*, 2017, 9, 207-215
- 852 Nasa M., Patel G., Sharma Z., Puri R. Plummer-Vinson syndrome with simultaneous mid-esophageal growth *J Assoc Physicians India*, 2017, 65 (2) 96-97
- 853 Näsund-Koeh C., Nordenskjöld B. G., Bojesen S. E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for *CHFK2**1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study *J Clin Oncol*, 2016, 34, 1238-1246
- 854 Nasrollahzadeh D., Malekzadeh R., Aghcheli K. et al. Gastric atrophy and esophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit *Br J Cancer*, 2012, 107, 888-894
- 855 Natale V., Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex *Orphanet J Rare Diseases*, 2017, 12, 65-75
- 856 Nayeri S., Özgür E. S., Kökse, O. et al. Glass wool aspiration: an unusual type of occupational pulmonary diseases *Europ Resp J*, 2015, doi: 10.1183/13993003.congr-2015.PA1161
- 857 Nayudu S. K., Niaz M., Balar B., Kumburi K. A rare complication of hyperplastic gastric polyp *Case Rep Gastrointest Med*, 2020, 3, Article ID 631975
- 858 Neal L., Tortorelli C. L., Nassar A. Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease *Maya Clin Proc*, 2010, 85 (3), 274-279
- 859 Neofytou K., Famularo S., Khan A. Z. PEComa in a young patient with known Li-Fraumeni syndrome *Case Reports in Medicine*, 2015, Article ID 906981 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/906981>
- 860 Newcomb P. A., Passarelli M. N., Phipps A. I. et al. Oral bisphosphonate use and risk of postmenopausal endometrial cancer *J Clin Oncol*, 2015, 33, 1186-1190
- 861 Newton J. R., Ah-See K. W. A review of nasal polyposis *Therap Clin Risk Manag*, 2008, 4 (2), 407-512
- 862 Ngamruengphong S., Boardman L. A., Heigh R. et al. Gastric adenomas in familia, adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course *Heredit Cancer Clin Pract*, 2014, 12, 4-9
- 863 Nguyen P., Van-Cristian K., Ming M. E. and Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus *Arch Dermatol*, 2002, 138, 758-763
- 864 Nico M. M., Fernandes J. D., Lourenço S. V. Lichen planus affecting the lips *J Clin Exp Dermatol Res*, 2015, 6, 6-9
- 865 Nicolescu C. R., Kasongo L., Rausin L. Dysmorphic short stature: radiological diagnosis of trichorhino-pharyngeal syndrome *Case Rep Pediatr*, 2018, Article ID 5189062
- 866 Nicolo A., Tancredi M., Lombardi G. et al. A novel breast cancer-associated *BRIP1* (*FANCF*/*BACH1*) germ line mutation impairs protein stability and function *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (14), 4672-468
- 867 Nirmala C. J., Hemanth T., Lalitha K. et al. A study on the effect of smokeless tobacco on oral cancer dose in a Tertiary Care Hospital in Southern India *Int J Med Sci Public Health*, 2018, 7 (2), 143-146
- 868 Nishi T., Kawabata Y., Hari Y. et al. A case of pancreatic neuroendocrine tumor in a patient with neurofibromatosis-1 *World J Surg Oncol*, 2012, 10, 153-158
- 869 Nishikawa J., Iizasa H., Yoshitani H. et al. Clinical importance of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer *Cancers (Basel)*, 2018, 10, 167
- 870 Nishikawa J., Yoshitani H., Iizasa H. et al. Epstein Barr virus in gastric carcinoma *Cancers*, 2014, 6, 2259-2274
- 871 Nishino Y., Inoue M., Tsuji I. et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46 (12), 800-807
- 872 Noël G., Feyrel L., Calagari V. et al. Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier's disease or Maffucci's syndrome *Acta Oncologica*, 2004, 43 (8), 705-710
- 873 Nomura A. M. Y. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study *Cancer Causes Control*, 2012, 23 (1), 51-58
- 874 Nordmark, C., Nyren O., W. Ye. Elevated anal squamous cell carcinoma risk associated with benign inflammatory anal lesions *Gut*, 2006, 55, 703-707
- 875 Nonthrup H., Krueger D. A. Tubercous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference *Pediatric Neurol*, 2013, 49, 243-254
- 876 Nose V. Familial thyroid cancer: a review *Modern Pathology*, 2011, 24, S19-S33
- 877 Novacek G. Plummer-Vinson syndrome *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1, 36-39
- 878 Nthumbi P. M. Giant cutaneous horn in an African woman: a case report *J Med Case Rep*, 2007, 1, 170
- 879 Nygard M., Hansen B. T., Diller J. et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and precancerous neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS ONE*, 2014, 9 (2), e88323
- 880 Okuda T., Sekizawa A., Purvisson J. et al. Genetics of endometrial cancers *Obstet Gynecol Int*, 2010, Article ID 984013, doi:10.1155/2010/984013
- 881 Oidenburg R. A., Norderveen Cappel v. H., van Puyenbroek M. et al. Extending the p16 Leiden tumour spectrum by respiratory tract tumours *J Med Genet*, 2004, 41, e31
- 882 Oliveira Cobucci R. N., Sacconato H., Lima P. H. et al. Comparative incidence of cancer in HIV-AIDS patients and transplant recipients *Cancer Epidemiol*, 2012, 36 (2), e69-73
- 883 Oliveira M. A., Medina J. B., Xavier F. C. et al. (2010) Cowden syndrome. *Dermatol Online J*, 2010; 16 (1)
- 884 Oliveira Miranda A. M., Miranda Fortes T., Leite T. C. et al. Acanthosis nigricans: clinical characteristics observed in 75 patients and a summary of the literature of this often-neglected premalignant disorder *Int J Clin Med*, 2014, 5, 1337-1344
- 885 Oliveira R. M. R., Vereschi I. T., Lapa M. V. et al. Y-chromosome in Turner syndrome: review of the literature *Sau Paulo Med J*, 2009, 127 (6), 373-378
- 886 Olson J. F., Haberman J. M., Borresen D. A. L. et al. Cancer in patients with stasia-telangiectasia and in their relatives in the Nordic Countries *J National Cancer Ins*, 2001, 93 (2), 121-127
- 887 Ong E. L., Goldacre R., Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: A national record-linkage study *Europ J Cancer*, 2014, 50 (14), 2456-2462
- 888 Oostra A. B., Nieuwint A. W. M., Joenje H., de Winter J. P. Diagnosis of Fanconi anemia: chromosomal breakage analysis *Anemia*, 2012, Article ID 238731
- 889 Opelz G., Najjarat C., Daniel V. et al. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-hodgkin lymphoma

- with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2006, 81 (9): 1227-1233
- 890 Otaku I A, Abdessalam Sh F, Friedman S H et al. Gastric outlet obstruction due to adenocarcinoma in a patient with ataxia-telangiectasia syndrome: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 2009; 7: 29
- 891 Otto C, Agaimy A, Braun A et al. Multifocal gastric gastroinestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: A comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad. *Diagnostic Pathology*, 2011, 6: 52-58
- 892 Ounap K. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome: opposite phenotypes with heterogeneous molecular etiology. *Mol Syndromol*, 2016; 7: 110-121
- 893 Out A.A., Wasielewski M., Fuyts P.E.A. et al. *MUTYH* gene variants and breast cancer in a Dutch case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 134: 219-227
- 894 Owens S.R., Smith L.B. Molecular aspects of H Pylori-related MALT lymphoma. *Pathol Res Int*, 2011, Article ID 193,49
- 895 Oze T., Matsuo K., Ito H. et al. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (1), 63-73
- 896 Ozerov S.S., Zakharov I.V., Tsypov S.R. et al. Turcot syndrome: a rare case and literature review. *N N Burdenko J Neurosurg* 2013, 3: 46-49
- 897 Ozkur E., Gütle M.S., Savas S. et al. Hepatitis B induced Kaposi sarcoma flare. *Int J Viral AIDS*, 2017, 4: 031-032
- 898 Öztürk E., Yücesoy C., Onal B. et al. Mammographic and ultrasonographic findings of different breast adenosis lesions. *J Belg Soc Radiol*, 2015, 99 (1): 21-27
- 899 O'Malley J.T., Schoppa C., Husain S., Grossman M.F. Squamous cell carcinoma (Morgagni's ulcer) arising in a sternal decubitus ulcer resulting in humoral hypercalcemia of malignancy. *Case Rep Med*, 2014, Article ID 715809
- 900 Pacolla A., Cremasini C., Nardi E. et al. Different erionite species bind iron into the structure: a potential explanation for fibrous erionite toxicity. *Minerals*, 2018, 8: 36-51
- 901 Padella A.I., Peck M., Johnson-Agbaonu C.E. et al. Associations between region-related factors and cervical cancer screening among migrants in Greater Chicago. *J Low Genit Tract Dis*, 2014, 18 (4): 326-332
- 902 Palaniyandi S., Sivaprakasani E., Pasupathy U. et al. Chodak-Higashi syndrome presenting in the accelerated phase. *N Afr J Child Health*, 2017, 11 (2): 104-106
- 903 Palefski J., Holly E., Ralston M. et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001, 183: 383-391
- 904 Palefski J., Markoff H., Kaush L. et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 HIV-positive high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 226-236
- 905 Pan S.Y., Gtek M., Morrison H. A case-control study of risk factors for salivary gland cancer in Canada. *J Cancer Epidemiol* 2017: Article ID 490624
- 906 Pan S.Y., Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol*, 2011, 3 (3): 33-42
- 907 Papavasiliou E.D., Silva S. Gastritis and gastric cancer time for gastric cancer prevention. *Ann Gastroenterol* 2008, 21 (4): 218-222
- 908 Paravina M., Kozarski J., Krstic et al. Brooke-Spiegler syndrome-a case report. *J Dermat Cosmetol*, 2018, 2 (1): 16-18
- 909 Parc Y., Boisson C., Thomas C., Olschwang G. Cancer risk in 348 French *MSH2* or *MLH1* gene carriers. *J Med Genet*, 2003, 40: 208-213
- 910 Park J.S., Kim J., Elghyaty A., Han W.S. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine*, 2018, 97: 37-4
- 911 Park K.-J., Cho H.-J., Suh S.-P. et al. Germ-line TP53 mutation and clinical characteristics of Korean patients with Li-Fraumeni syndrome. *Ann Lab Med*, 2016, 36: 463-468
- 912 Park S., Park J., Lee E. et al. Ovarian cancer in a former asbestos textile factory worker: a case report. *Ann Occup Environ Med* 2018, 30: 65-72
- 913 Park Y., Choi J., Lim J.W., Kim H. b-Carotene-induced apoptosis is mediated with loss of Ku proteins in gastric cancer AGS cells. *Genes Nutr* 2015, 10: 17-27
- 914 Parr E.M., Gable D.L., Stanley S.E. et al. Germline mutations in DNA repair genes in lung adenocarcinoma. *J Thor Oncol* 2017, 12 (11): 1673-1678
- 915 Pasnooty A.M.G., Pas H.H., Jansen G.H.L. et al. Localized and generalised forms of blistering in junctional epidermolysis bullosa due to COL17A1 mutations in the Netherlands. *Br J Dermatol*, 2007, 156: 861-870
- 916 Patel H.S., Silver A.R.J., Northover J.M.A. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22: 1-5
- 917 Patel K.N., Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006, 13 (2): 111-118
- 918 Patel V.M., Handler M.Z., Schwartz R.A. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: an update and review. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 7: 77-149-58
- 919 Patil R.B., Shanmukham Ch., Jijma F. et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with JMML-like blood picture and normal sized platelets. *Case Rep Hematol* 2016: Article ID 1230786
- 920 Pattnayak R., Suresh V., Jena A. et al. Swyer syndrome: a case report with literature review. *J Nepal Med Assoc*, 2012, 52 (186): 72-74
- 921 Paula Silva N., Souza Reis R., Cunha R.G. et al. Maternal and birth characteristics and childhood embryonal solid tumors: a population-based report from Brazil. *PLoS ONE*, 2016, 11 (10): e0164398
- 922 Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: a review. *The Oncologist*, 2006, 11: 902-912
- 923 Pedersen-Bjergaard J., Eriksell J., Hansen V.L. et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988, 318 (16): 1028-1032
- 924 Pekarek B., Buck S., Oster L. A comprehensive review on Morgagni's ulcers: diagnosis and treatment. *J Amer College Certified Wound Specialists*, 2011, 3: 60-64
- 925 Pellegri G., Frasca F., Regalbuto C. et al. worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*, 2013, Article ID 965212, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>
- 926 Penel N., Robin Y.-M., Maillet Y. et al. Association head and neck angiosarcoma and nevus basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Oral Oncology EXTRA*, 2005, 41: 289-291
- 927 Pennings C., Jampapanapiti S.R., Perawad S. et al. Zwinger-Cole-Engman Syndrome: a rare case report. *J Clinical Diagnostic Research*, 2016, 10 (6): ZD07 ZD09
- 928 Pereira C.M., Lopes A.M., Monaghan A.J. et al. Oral diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma associated to Gorlin-Goltz syndrome: a case report with one year follow-up. *Indian J Pathol Microbiol* 2011, 54: 388-390
- 929 Pervaz Sh., Mumtaz Kh., Ullah S.S. et al. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID). *J Clin Pathol Surg Pakistan* 2011, 21 (1): 57-58
- 930 Petridis C., Shimozono I., Kohut K. et al. Germline *CDH1* mutations in bilateral tubular carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2014, 110: 1053-1057

- 931 Petrolis R.J., Maciel-Guerra A.T., Soardi F.C. et al. Severe forms of partial androgen insensitivity syndrome due to p.L830F novel mutation in androgen receptor gene in a Brazilian family. *BMC Research Notes*, 2011, 4, 173-178.
- 932 Pettersson L., Tranberg J., Abrahamsson K. et al. Half century of follow up after urologic gonadectomy performed in early childhood. *J Urology*, 2013, 189 (5), 1870-1875.
- 933 Pfeiffer R.M., Mitani A., Landgren G. et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control*, 2009, 20 (8), 1441-1449.
- 934 Phelan C.M., Iqbal J., Lynch H.T. et al. Incidence of colorectal cancer in *BRC A1* and *BRC A2* mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer*, 2014, 110, 530-534.
- 935 Picard J.-Y., Cate R.L., Racine C., Josso N. The persistent müllerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 57 cases. *Sex Dev*, 2017, 11, 109-125.
- 936 Piccione M., Corsello G. Perliman syndrome (renal hamartomas, nephroblastomatosis and fetal gyanthsm). *Arkiv Genet Cytogenet Oncol Hematol*, 2007, 1 (2), 136-141.
- 937 Piccione M., Caccioni M., Gruffe M. et al. Perlman syndrome: a critical report and nine-year follow up. *Am J Med Genet*, 2005, 139A, 131-135.
- 938 Pierpont E.I., Wolford M. Behavioral functioning in cardio-faciocutaneous syndrome: risk factors and impact on parenting experience. *Am J Med Genet Part A*, 2016, 170A, 1974-1988.
- 939 Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med*, 2004, 350 (23), 2383-2398.
- 940 Pinheiro L.V., Magalhães J., Rodrigues Cav C.S. et al. Multiple desmoid tumors in a patient with Gardner's syndrome. Report of a case. *Int J Surg Case Rep*, 2014, 5, 370-374.
- 941 Pinho A.C., Gouveia M.J.P., Gamero A.R.P. et al. Brooke-Spiegler Syndrome – an underrecognized cause of multiple familial scalp tumors: report of a new germline mutation. *J Dermatol Case Rep*, 2015, 3, 67-70.
- 942 Pinho A.C., Melo R.B., Oliveira M. et al. Adenoma carcinoma sequence in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Surg Case Reports*, 2012, 3, 131-133.
- 943 Pinto Almeida T., Oliveira A., Cunha Velho G. et al. Giant cutaneous horns on the lower lip. *Dermatol Online J*, 2011, 17 (12), 10-11.
- 944 Puschner F., Bastos P.M., Contarato G.L. et al. Gorlin syndrome and bilateral ovarian fibroma. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3, 477-480.
- 945 Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, 2016, 4, e609-16.
- 946 Plummer M., Peto J., Franceschi S. et al. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*, 2012, 130 (11), 2638-2644.
- 947 Poaty H., Mbika-Cardorelle A., Moukoko C., Mouko A. Clinical diagnosis of Noonan syndrome and brief review of literature. *Ann Med Health Sci Res*, 2017, 7, 76-79.
- 948 Ponti G., Tomasi A., Pastorino L. et al. Diagnostic and pathogenetic role of café-au-lait macules in nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*, 2012, 10, 15.
- 949 Ponzi M., Ferri A.J.M., Guidoboni M. et al. Chlamydia infection and lymphoma: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res*, 2008, 15, 5794-5801.
- 950 Popadic S., Nikolic M., Gajic-Veljic B., Bonaci-Nikolic Rothmund-Thomson syndrome. The first case with plantar keratoderma and the second with cochlear disease. *Acta Dermatoven APA*, 2006, 15 (2), 90-93.
- 951 Porto A.C.S., Roeder E., Ruzicka T. Cowden syndrome: report of a case and brief review of literature. *An Bras Dermatol*, 2013, 88 (6 Suppl 1), S52-S55.
- 952 Posada-Gonzalez M., Gomez-Ramirez J., Laque-Ramirez M. et al. Nonfunctional metastatic parathyroid carcinoma in the setting of Multiple Endocrine Neoplasia type 2a syndrome. *Surg Res Pract*, 2014, Article ID 731481.
- 953 Post R.S., Kiemeny L.A., Lichtenberg M.J.L. et al. Risk of urologic bladder cancer in Lynch syndrome is increased in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*, 2010, 47, 464-470.
- 954 Post R.S., Vogelaar L.P., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet*, 2015, 52, 761-774.
- 955 Pototova M., Paug-Buttille J.A., Aguilera P. et al. Increased prevalence of lung, breast and pancreatic cancers in addition to melanoma risk in families bearing the *CDKN2A* mutation: implications for genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71 (5), 888-895.
- 956 Poulsen A.H., Christensen S., McLaughlin J.K. et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*, 2009, 100, 1503-1507.
- 957 Poulsen M., Bisgaard M.L. *MLH1/MSH2* associated polyposis (MAP). *Current Genomics*, 2008, 9, 420-435.
- 958 Pravda C., Srinivasan H., Koteeswaran D., Manohar L.A. Verrucous carcinoma: an association with oral submucous fibrosis. *Indian J Dent Res*, 2011, 22, 6, 5-616.
- 959 Preez H., Adams A., Richards P., Whitely S. Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome: a pictorial review. *Insights Imaging*, 2016, 7, 793-800.
- 960 Prodinger P.M., Sarbia M., Maßmann J. et al. Gorlin syndrome associated with small bowel carcinoma and mesenchymal proliferation of the gastrointestinal tract: case report and review of literature. *BMC Cancer*, 2010, 10, 360-364.
- 961 Pupic Bakrac J., Bozic T., Pupic Bakrac A. et al. Coexistence of synchronous bilateral Wilms tumor and trisomy 21: first report and review of literature. *Med Humana*, 2018, 54 (1), 85-90.
- 962 Purdie M.P. Trichloroethylene and Cancer. *NCIJ*, 2013, 45 (12), 844-846.
- 963 Putra Adhynia I.B., Chandragram T.G.N., Negara K.S. Laparoscopy: Diagnostic and bilateral gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): a rare case of primary amenorrhea with 46XY karyotype. *Banned Pharmacol*, 2018, 11 (4), 2069-2072.
- 964 Pryczynicz A., Bandurski R., Guzinska-Ustymowicz K. et al. Menétrier's disease, a premalignant condition, with coexisting advanced gastric cancer: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*, 2014, 8, 441-445.
- 965 Pytynia K.B., Dahlstrom K.R., Sturgis E.M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*, 2014, 50 (5), 380-386.
- 966 Qian Q., You Y., Yang J. et al. Management and prognosis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules: a retrospective study. *BMC Cancer*, 2015, 15, 270-277.
- 967 Qiao Y., Yang T., Gan Y. et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*, 2018, 18, 288-344.
- 968 Quinlan S.C., Landgren O., Morton L.M., Engels E.A. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2010, 90 (9), 1011-1015.

- 969 Ragge N.K., Salt A., Collin J.R.O. et al. Gorlin syndrome: the *PTCH* gene links ocular developmental defects and tumour formation. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89: 988-991
- 970 Rahbar Z., Naraghi M., De Sanctis-Cacchione syndrome: A case report and literature review. *Int J Women's Dermatol*, 2015, 1: 136-139
- 971 Rai A., Al-Jaradi M., Burnier M., Chakrabarti S. Congenital choroidal melanoma in an infant. *Can J Ophthalmol*, 2011, 46: 203-204
- 972 Raia K., Pilarskia R., Cebulab C.M., Abdel-Rahman M.H. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet*, 2016, 89 (3): 284-294
- 973 Ramamurthy S., Karuppusamy A., Chakravela L. Spontaneous puberty in Turner's syndrome: a case report. *Ind J Clin Anal Physiol*, 2018, 5 (1): 46-49
- 974 Rankin J., Shif K.A., Pearce M.S. et al. Congenital anomaly and childhood cancer: A population based, record linkage study. *Ped Blood Cancer*, 2008, 51 (5): 608-612
- 975 Rapin I., Lundenbaum Y., Dickson D.W. et al. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum DNA repair disorders with overlaps and paradoxes. *Neurology*, 2000, 55 (10): 1442-1449
- 976 Rasouli H., Farzai M.H., Khodarahimi R. Polyphecnols and their benefits: a review. *Int J Food Propert*, 2017, 20 (suppl 2): 1700-1741
- 977 Rasouli M., McDaniel K., Awadalla M., Chun K. Mosaic Turner syndrome presenting with a 46,XY karyotype. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2019. Article ID 3719178
- 978 Raniava J., Wilberg J., Louvanio K. et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of Human Papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS ONE*, 2012, 7 (8): e4217.
- 979 Raymond V.M., Everett J.N., Furtado L.V. et al. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3012-3018
- 980 Re G.L., Federna V., Midiri F. et al. Radiological features of gastrointestinal lymphoma. *Gastroenterol Res Pract*, 2016. Article ID 2498143
- 981 Real-Martinez C.A., Pinheiro L.V., Rossi D.H. et al. Adenocarcinoma of the right colon in a patient with Bloom's syndrome. *Case Rep Surg*, 2016. Article ID 3176842
- 982 Rebbeck T.R., Farnel T., Lynch H.T. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6): 1054-1062
- 983 Redwan Dhas M.P., Karthiga K.S., Tatu J.N., Eugenia Sh J. Hyperparathyroidism jaw tumor syndrome: a rare condition of incongruous features. *Ethiop J Health Sci*, 2017, 27 (3): 309-313
- 984 Reizman A., Srinivasan V., Barone G. et al. Lymphoid tumors and breast cancer in ataxia telangiectasia: substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumors. *Br J Cancer*, 2011, 105: 586-591
- 985 Reik N.M., Salah S.B., Kallel N. et al. Adrenocortical secreting mass in a patient with Gardner's syndrome: a case report. *Casa Rep Med*, 2010. Article ID 682081
- 986 Repak R., Kohoutova D., Podhola M. et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polypsis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastroenterol Endosc*, 2016, 84 (4): 718-725
- 987 Reusser N.M., Downing Ch., Guidry J., Tyring S.K. HPV carcinomas in immunocompromised patients. *J Clin Med*, 2015, 4: 260-28
- 988 Ribeiro Vieira R.A.M.A., Minicucci E.M., Marques M.E.A., Marques S.A. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological, and immunogenetic aspects. *Am Bras Dermatol*, 2012, 87 (1): 105-114
- 989 Richardson D.B., Sagivama H., Wing S. et al. Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. *Am J Epidemiol*, 2009, 169: 969-976
- 990 Rueger-Johnson D.L., Gleason F.C., Roberts M. et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2010, 8: 6-12
- 991 Riley P., Womer D.S., Loughney B. et al. Cartilage hair hypoplasia: characteristics and orthopaedic manifestations. *J Child Orthop*, 2015, 9 (2): 145-152
- 992 Ring K.L., Bruegl A.S., Allen B.A. et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol*, 2016, 29 (11): 138-149
- 993 Riyaz N., Sehgal V.N. Leprosy: trophic skin ulcers. *SKINmed*, 2017, 15: 45-51
- 994 Roberts A., Allanson J., Jadlov S.K. et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*, 2006, 43: 833-842
- 995 Roberts J.R., Siegas L.L., Kaz A.M. Anal intraepithelial neoplasia: a review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*, 2017, 9 (2): 50-61
- 996 Roberts N., Runk D.M. Aggressive malignant phyllodes tumor. *Int J Surg Case Rep*, 2015, 8: 161-165
- 997 Rodrigues L.O.C., Batista P.B., Goloni-Bertollo E.M. et al. Neurofibromatosis: part I: diagnosis and differential diagnosis. Neurofibromatosis: part I: diagnosis and differential diagnosis. *Arg Neuropsiquiatr*, 2014, 72 (3): 241-250
- 998 Rodriguez C., Patel A.V., Calle E.E. et al. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10: 345-353
- 999 Rogers R., Wang L.M., Karavakis N., Grossman A.B. Neurofibromatosis type 1 and pancreatic islet cell tumours: an association which should be recognized. *Q J Med*, 2015, 108: 573-576
- 1000 Roh S., Park S., The G., Song J. A case of laryngeal cancer induced by exposure to asbestos in a construction site supervisor. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28: 34-39
- 1001 Rosbash M.S., Anderson K.M., Rawa Y.B. Pre-cancer and cancer. In: C. Mighorati (ed). *Diagnosis and management of oral lesions and conditions*. IntechOpen, 2014: 95-103
- 1002 Rosenberg Ph S., Alter B.P., Eibel W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*, 2008, 93 (4): 511-517
- 1003 Rosenberg Ph S., Greene M.H., Alter B.P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 2003, 101 (3): 822-826
- 1004 Rosendahl J., Bödeker H., Mossner J., Tesch N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 1-9
- 1005 Rosty Ch., Parry S., Young J.P. Scissored polyposis: an enigmatic mode of colorectal cancer predisposition. *Pathol Res Int*, 2011. Article ID 1570773
- 1006 Rothblum-Ovniat C., Wright J., Leffon-Greif M.A. et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 152-179
- 1007 Roy B., Mondal G., Paul D. et al. Dyskeratosis congenita: a rare case report. *J Nepal Paediatr Soc*, 2013, 33 (3): 223-226
- 1008 Roy Biswas S., Das S., Rahman M.H. Keratosis and Bowen's diseases in case of chronic arsenicosis of a Bangladeshi female. *Int J Case Rep Short Rev*, 2017, 3 (5): 078-081
- 1009 Roy R.K., Casson K. Attitudes toward testicular cancer and self-examination among northern Irish males. *Am J Men's Health*, 2017, 11 (2): 253-261

- 1010 Rudolph L. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Can Exp Gastroenterol*, 2018, 11: 447-459.
- 1011 Ruel J, Ko H.M., Roda G. et al. Anal neoplasia in inflammatory bowel disease is associated with HPV and perianal disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7: e148-e153.
- 1012 Ruggberg K., Fris S., Lassen Ch.F. et al. Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with Parkinson's disease. *Int J Cancer*, 2012, 131 (8): 1904-1911.
- 1013 Rugge M., Gentil R.M., Di Mario F. et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15: 1833-1843.
- 1014 Ruys M.W.G., Loo C.E., van Buchem C.A.J.M. et al. Surveillance of Dutch patients with Li-Fraumeni syndrome: The LiFe-Guard Study. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (12): 1733-1734.
- 1015 Rustgi A.K. Familial pancreatic cancer: genetic advances. *Genes Dev*, 2014, 28 (1): 1-7.
- 1016 Ryan Sh., Jenkins M.A., Win A.K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23 (3): 437-449.
- 1017 Sacca S.C., Vagge A., Pulicino A., Izzi A. Helicobacter Pylori infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine*, 2014, 93 (28): e216-e228.
- 1018 Sacks Ch.A. Dyskeratosis Congenita. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1460.
- 1019 Sadriz J., Rasouly N., Hamid H., Siraj S. Radiographic features of Ollier's disease – two case reports. *BMC Med Imaging*, 2017, 17: 58-62.
- 1020 Sado J., Katamura T., Sobue T. et al. Risk of thyroid cancer in relation to height, weight, and body mass index in Japanese individuals: a population-based cohort study. *Cancer Med*, 2018, 7 (5): 2200-2210.
- 1021 Saglam O. Peutz-Jegher syndrome in gynecologic pathology. *J Clin. Experiment Pathol*, 2011, 1: 2-3.
- 1022 Saha A., Bandyopadhyay D. Nevus of Ota. *Indian Pediatrics*, 2014, 51: 510.
- 1023 Saito K., Nomura E., Sasaki Y. et al. Characteristics of small bowel polyps detected in cowden syndrome by capsule endoscopy. *Case Rep Gastrointest Med*, 2015. Article ID 475705.
- 1024 Salam T., Salvi S.M., Thang C., Rose G.E. Orbital sarcoma in a young patient with Li-Fraumeni syndrome. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130 (5): 662-663.
- 1025 Salceanu S.O., Constantin C., Cjveschi I. et al. Human papillomavirus 32 positive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63: 166-169.
- 1026 Saich K., Gebre-Medhin S., Christensen G. Pancreatic cancer occurrence in Ferguson-Smith syndrome. *JAAD Case Reports*, 2018, 4: 565-567.
- 1027 Saeetta F., Pozza L.D., Byrne J.A. et al. Genetic causes of cancer predisposition in children and adolescents. *Trans. Pediatr*, 2013, 4 (2): 67-75.
- 1028 Saito C.W., Calingaert B., Candrilli S. et al. Epidemiology of adult soft-tissue sarcomas in Germany. *Sarcoma*, 2018. Article ID 5671926. <https://doi.org/10.1155/2018/5671926>
- 1029 Saum F.G., Martins G.B., Figueiredo M.A.Z. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. *Braz Dent J*, 2006, 17 (2): 161-165.
- 1030 Savini P.F., Larsson L., Cateno S. et al. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *Int J Surg Oncol*, 2013. Article ID 138570.
- 1031 Sautzbas B.S., Doherty J.A., Hill D.A. et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol*, 2008, 167 (5): 607-614.
- 1032 Sanjane C., Gridley C., Chow W.H. et al. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control*, 2004, 15: 35-43.
- 1033 Samarasinghe V., Madan V., Lee J.T. Focus on basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*, 2011. Article ID 328615.
- 1034 Sami H., Zavane A., Nagos N. et al. Melanoma in children. *Clinics Oncol*, 2017, 2: 128, 1283.
- 1035 Sampogna F., Bouves-Bavnick J.N., Pawlita M. et al. *J General Virol*, 2012, 93: 165-174.
- 1036 Sanfrappo K.M., McTigue K.M., Fidler Ch.J. et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in two large cohorts of us men and women. *Hypertension*, 2014, 63 (5): 934-941.
- 1037 Sanchez-Monceno C., Vilanova-Sánchez A., Barrón-Debla S. et al. Costello Syndrome and umbilical ligament rhabdomyosarcoma in two pediatric patients: case reports and review of the literature. *Case Rep Genet*, 2017. Article ID 587610.
- 1038 Sandkovsky U., Martin P.F., Bissio E. Non-Hodgkin lymphoma of bone in an HIV-infected patient from Argentina. *J Infect Dev Ctries*, 2011, 5 (11): 819-819.
- 1039 Santon R.J., Boyd N.F., Chlebowski R.T. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr-Related Cancer*, 2007, 14: 169-187.
- 1040 Santon R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*, 2005, 353: 275-285.
- 1041 Santoniello A., Benevento R., Petronello P. et al. Congenital adrenal hyperplasia and Leydig cell tumor of testis. *Ann Ital Clin*, 2010, 81: 445-448.
- 1042 Sarkozy A., Digilio M.C. and Delapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 13-20.
- 1043 Sarode G.S., Batra A., Sarode S.C. et al. Oral cancer-related inherited cancer syndromes: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*, 2016, 17 (6): 504-510.
- 1044 Satge D., Nishi M., Sirvent N., Vekemans M. A tumor profile in Edwards syndrome (trisomy 18). *Am J Med Genet Part C*, 2016, 172C: 296-306.
- 1045 Sauvé J.-F., Lavoue J., Parent M.-E. Occupation, industry and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Environ Health*, 2016, 15: 100-118.
- 1046 Schaeffer D.F., Yoshida E.M., Owen D.A., Bercow K.W. Familial adenomatous polyposis – rendering a diagnosis based on recognition of an unusual primary thyroid neoplasm. *Case Rep Med*, 2011. Article ID 767610.
- 1047 Scharque Kh.E., Al-Jabari W.K. Squamous cell carcinoma of lower lip: topical podophyllin is an alternative therapy for early cases. *Am J Dermatol Venerol*, 2019, 8 (4): 61-65.
- 1048 Schick M.C., Chaves L.F., Toledo M.C. et al. Xeroderma pigmentosum: ocular findings in an isolated Brazilian group with an identified genetic cluster. *J Ophthalmol*, 2019. Article ID 418162.
- 1049 Schmale G.A., Hawkins D.S., Rutledge J., Conrad E.U. Malignant progression in two children with multiple osteochondromas. *Sarcoma*, 2010. Article ID 417105.
- 1050 Schneider K.M., Lynch H.T., Chen L. et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*, 2006, 354: 261-269.
- 1051 Schneider J., Brückel B., Fink L., Wotowitz H.-J. Pulmonary fibrosis following household exposure to asbestos dust. *J Occup Med Toxicol*, 2014, 9: 39-42.
- 1052 Schöllkopf C., Melbye M., Munksgaard L. et al. Barretin infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2008, 111: 5524-5529.
- 1053 Schuman J.M., Oh D.H., Sanborn J.Z. et al. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome asso-

- ciated with a germline *SUFU* mutation. *JAMA Dermatol.* 2016, 152 (3): 323-327
- 1054 Schultz K.A., Yang J., Doros L. et al. DICER1-pilocyticulmonary blastoma: familial tumor predisposition syndrome: a unique constellation of neoplastic conditions. *Pediatr Case Rev.* 2014, 19 (2): 90-100
- 1055 Schultz K.A.P., Harris A.K., Schneider D.T. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. *J Oncol Pract.* 2016, 12 (10): 940-947
- 1056 Schultz K.A.P., Williams G.M., Kanuhara J. et al. DICER1 and associated conditions: identification of at risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res.* 2018, 24 (10), 2251-2261
- 1057 Schumacher V., Vogel T., Leube B. et al. *STK11* genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005, 42 4284-435
- 1058 Schwartz B., Benodjoud M.A., Clero E. et al. Risk of second bone sarcoma following childhood cancer: role of radiation therapy treatment. *Radiat Environ Biophys.* 2014, 53 (8): 1-10
- 1059 Schwarzbach T., Obenaus A.C., Langmann A. et al. Predictive diagnosis of the cancer-prone Li-Fraumeni syndrome by accident: new challenges through whole genome array testing. *J Med Genet.* 2009, 46, 34-344
- 1060 Sciacca P., Giacchi V., Mattia C. et al. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *RMC Cardiovasc Disorders* 2014, 14, 66-76
- 1061 Scott R.H., Süller C.A., Walker L., Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumor. *J Med Genet* 2006, 43, 705-715
- 1062 Sekhar D., Pooja S., Kumar S., Rajender S. *RAL51* 135G>C substitution increases breast cancer risk in an ethnic-specific manner: a metaanalysis on 2,236 cases and 19407 controls. *Nvent Repts.* 2015, 5, 11588-11597
- 1063 Seo M., Cho N., Ahn H.S. et al. Cowden syndrome presenting as breast cancer: imaging and clinical features. *Korean J Radiol.* 2014, 15 (5): 586-590
- 1064 Sert M., Fakogun K., Teiker T. Review of two siblings with Werner's syndrome: a case report. *Case Rep Med.* 2009, Article ID 138312
- 1065 Setuwan V.W., Monroe K.R., Goodman M.T. et al. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: The Multiethnic Cohort. *Int J Cancer.* 2008, 122 (3): 634-638
- 1066 Seemanova E., Sperling K., Netzel K. et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) with neurological abnormalities and without chromosomal instability. *J Med Genet.* 2006, 43, 218-224
- 1067 Seitz C.S., Lüdtke H.-J., Wagner N. et al. Trichorhinopharyngeal syndrome type 1. *Arch Dermatol.* 2001, 137: 1437-1442
- 1068 Senapati J., Devasia A.J., David S. et al. Diffuse large B cell lymphoma in Wiskott-Aldrich syndrome: a case report and review of literature. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014, 50 (Suppl 1): S309-S313
- 1069 Setin N., Clark J.W., Duda D.G. et al. Familial gastric cancers. *The Oncologist.* 2015, 20, 1-13
- 1070 Shah H., Sheth F.J., Pandit V.S., Langanecha B. Bloom syndrome: report of two cases in siblings. *International J Dermatol* 2012, doi: 10.1111/1365-4632.2011.05385x
- 1071 Shahmazi B., Aghamaleki A., Laryan B. et al. A case of Multiple Endocrine Neoplasia type 2B and gangliomatosis of gastrointestinal tract. *Case Reports in Medicine.* 2012, Article ID 49154
- 1072 Shakh S., Qureshi A., Faiz S.M. Revisiting hereditary tyrosinemia Type I: spectrum of radiological findings. *BJR Case Rep.* 2014, 4, 20180601
- 1073 Shaken R., Kamangar F., Mohamadnejad M. et al. Opium use, cigarette smoking, and alcohol consumption in relation to pancreatic cancer. *Medicine.* 2016, 95, e3922-e3928
- 1074 Shanbhogue A.K.P., Shanbhogue D.K.P., Prasad S.R. et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *RadioGraphics.* 2010, 30, 903-919
- 1075 Sharma G., Nagpal A. Nevus of Ota with Rare Palatal Involvement: A Case Report with Emphasis on Differential Diagnosis. *Case Rep Dentist.* 2011, Article ID 670679
- 1076 Sharma M.B., Carus A., Sundel L. et al. *BRCA*-associated pancreaticobiliary neoplasms: four cases illustrating the emerging clinical impact of genotyping. *Acta Oncologica.* 2016, 55, 377-381
- 1077 Sharma N., Jha L.P., Ramandeep et al. Fallopian tube cancer: a rare entity. *J Case Rep.* 2015, 5 (1): 215-218
- 1078 Scharque Kh E., Al-Janabi W.K. Squamous cell carcinoma of lower lip: topical podophyllin is an alternative therapy for early cases. *Am J Dermatol Venerol.* 2019, 8 (4): 61-65
- 1079 Shetty S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2016, 8 (6): 509-519
- 1080 Sherman M. Vinyl chloride and the liver. *J Hepatol.* 2009, 51, 1074-1081
- 1081 Shibuya H., Kato A., Kato N. et al. A case of Werner syndrome with three primary lesions of malignant melanoma. *The J Dermatol.* 2005, 32, 737-744
- 1082 Shigeasu K., Tanakaya K., Nagasaka T. et al. Early detection of metachronous bile duct cancer in Lynch syndrome: report of a case. *Surg Today.* 2014, 44 (10): 1975-198
- 1083 Shied K.D., Ferlay J., Jemal A. et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017, 67, 51-64
- 1084 Shipi B., Rayeev K., Rangan A.M., Prem S. Malignant degeneration of oral condyloma acuminatum. *Otolaryngol Open Access J.* 2016, 1 (7): 000141
- 1085 Singh H., Chauhan A. Primary small cell carcinoma of the larynx: report of a rare tumor. *Case Rep Oncol Med.* 2011, Article ID 978676
- 1086 Shin S.Y., Kim J.-H., Chun J. et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia surrounding diffuse-type gastric cancer: Are they just bystanders in the process of carcinogenesis? *PLoS ONE.* 2019, 14 (12): e0226427
- 1087 Shinkuma S. Dysrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clinical Cosmetic Investigation Dermatol.* 2015, 8, 275-284
- 1088 Shinsuke K., Hirohiko K., Yasuhiro T. et al. Linear basal cell carcinoma in an Asian patient. *The Open Ophthalmol J.* 2007, 1, 20-22
- 1089 Shivaswamy K.N., Shyamprasad A.L., Sumathy T.K. et al. Report of two cases of Zinner-Cole-Engman (dyskeratosis congenita) syndrome: a rare entity. *JMED Research.* 2014, Article ID 757802
- 1090 Shivaswamy K.N., Sumathy T.K., Shyamprasad A.L., Ranganathan C. Gorlin syndrome or basal cell nevus syndrome (BCNS): A case report. *Dermatol Online J.* 2010; 16 (9): 6
- 1091 Shklim-Zemer V., Davidovitz M., Konen O., Basel-Vanagato L. Sotos Syndrome with co-morbid polycystic kidney disease: a case report. *J Clin Case Rep.* 2015, 5 (10): 612-613
- 1092 Siegel A.B., Conner K., Wang Sh. et al. Smoking and hepatocellular carcinoma mortality. *Experiment Therap Medicine* 2012, 3, 124-128
- 1093 Siegel C.A. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2009, 5 (11): 784-790
- 1094 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016, 66: 7-30

- 1095 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019; 69 (1): 7-34
- 1096 Silva J.H., Soares de Sa B.C., Ribeiro de Avelar A.L. et al. Alcaptonuria syndrome and dysplastic nevus: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics*, 2011, 66 (3): 493-499
- 1097 Silva T.D.B., Ferreira C.B.T., Leite G.B. et al. Oral manifestations of lynchoma: a systematic review. *ecancer* 2016; 10: 665 DOI: 10.3332/ecancer.2016.665
- 1098 Silverberg M., Leiden W., Warton E.M. et al. HIV infection status, immunodeficiency and the incidence of non-melanoma skin cancer. *JNCI*, 2013, 105 (5): 356-360
- 1099 Singh A., Ambujam S., Uma A.N. The cytogenetics of Bloom's syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5 (2): 171-172
- 1100 Singh A., Yuwanati M., Umarji H., Gupta S. Plummer-Vinson Syndrome. *J Oral Health Research* 2013; 4 (4): 13-18
- 1101 Singh D., Oksa O., Seebor L.D., Akingbola O. Isolated hemihyperplasia. *Ann Clin Case Rep*, 2016, 1: 1012
- 1102 Singh H., Chachan A. Primary Small Cell Carcinoma of the Larynx: Report of a Rare Tumor. *Case Rep Oncol Med* 2011. Article ID 978676
- 1103 Singh I., Gupta D., Yadav S.P.S. Leukoplakia of larynx: a review update. *J Laryngol Voice*, 2014; 4 (2): 39-44
- 1104 Singhal M.K., Kapoor A., Narayan S. et al. A rare case report of triple malignancy: carcinoma urinary bladder, larynx, and breast in a single patient. *Clinical Cancer Invest J* 2014; 3 (6): 558-560
- 1105 Sinha R., Park Y., Graubard B.I. et al. Meat and Meat-related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. *Am J Epidemiol*, 2009; 170 (9): 1165-1177
- 1106 Silver G.W. Changes of melanocytic lesions induced by Melanotan injections and sun bed use in a teenage patient with FAMMM syndrome. *Dermatol Pract Concept*, 2012; 2 (3): 10-13
- 1107 Slade I., Bacchelli Ch., Davies H. et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet* 2011; 48: 273-278
- 1108 Sliwinski M., Wojnacki J., Sliwinski W. Endometrial cancer in patients with breast carcinoma treated with tamoxifen: report of two cases and the literature overview. *Med Sci Monit* 2000; 6 (2): 399-406
- 1109 Smecherman D.H., Gowharji I.F. Radial scar of the breast. *Ochsner J* 2015; 15: 219-222
- 1110 Smith J., Byun K., Elgazzar A.H. Skeletal imaging of Gorlin's syndrome. *Med Princ Pract*, 2006; 15: 159-162
- 1111 Snedeker S.M. Psoriasis and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and Dieldrin. *Environ Health Persp*, 2001; 109 (Suppl 1): 35-47
- 1112 Snoo F.A., Bishop D.T., Bergman W. et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (21): 7151-7158
- 1113 Snyder S.M., Siekas L., Abouafia D.M. Initial experience with topical fluorouracil (5-FU) for treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN) in HIV-positive patients. *Inf Agent Cancer*, 2010; 5 (Suppl. 1): A41
- 1114 Soares de Sa B.S., Potacica de Macedo M., Torrezan G.T. et al. BAP1 tumor predisposition syndrome case report: pathological and clinical aspects of *AP1*-inactivated melanocytic tumors (BAP1ts) including dermoscopy and confocal microscopy. *BMC Cancer*, 2019; 9: 1077-1084
- 1115 Sogil M., Taeger D., Palapies D. et al. Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Br J Cancer*, 2012; 107: 1188-1194
- 1116 Soloklenko A.P., Iscayeva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the *BLM* c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer*, 2012; 130: 2867-2871
- 1117 Solokovskiy M.E., Gilbert E.S., Preston D.L. et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer* 2008; 123 (4): 905-911
- 1118 Solbach Ph., Pothoff A., Raatschen H.-J. et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year-old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol*, 2015; 15 (4): 66
- 1119 Solmaz A., Guzikcek O.B., Vartanoglu T. et al. Endoscopic management of dysphagia in Plummer-Vinson syndrome. *Baqilar Medical Bulletin*, 2017; 2 (1): 1-5
- 1120 Sonappa U.K., Sameyam A. Case report on xeroderma pigmentosum with ase report on xeroderma pigmentosum with squamous cell carcinoma in a ten-year-old child. *Our Dermatol Online*, 2018; 9 (2): 160-163
- 1121 Song D.H., Jeong S.M., Park J.T. et al. Large-cell calcifying serous cell tumor of the testis: a case study and review of the literature. *Korean J Pathol*, 2014; 48: 50-53
- 1122 Song H., Ekheden I.G., Zheng Z. et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low-risk Western population. *BMC*, 2015; 331: 3867
- 1123 Song P., Wu L., Guan W. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*, 2015; 7: 9872-9895
- 1124 Song S.-H., Kim K.W., Kim W.H. et al. Gastrointestinal cancers in a Peutz-Jeghers syndrome family: a case report. *Clin Endosc* 2013; 46: 572-575
- 1125 Song S.-H., Lee J.-K., Saw H.-S. et al. Peutz-Jeghers syndrome with multiple genital tract tumors and breast cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 752-757
- 1126 Souza E., Eliades P., Shannon K. et al. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management - Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74 (3): 393-407
- 1127 Sousa Padilha C.B., Almeida Baassiano L.K., Pinto J.C. et al. Subungual squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol*, 2016; 91 (6): 817-819
- 1128 Sogaard K.K., Farkas D.K., Pedersen L. et al. Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers. *Cancer Medicine*, 2016; 5 (6): 1341-1341
- 1129 Spector L.G., Pankratz N., Marcotte E.L. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 11-25
- 1130 Speight P.M., Barnett A.W. Salivary gland tumours. *Oral Diseases* 2002; 8: 229-240
- 1131 Speight P.M. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol* 2007; 1: 61-66
- 1132 Stedini S.T., Tomita T. Rhadoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Develop Pathol*, 2015; 18: 49-58
- 1133 Sriboonmark L., Arora H., Falto-Azpurua L. et al. Costello syndrome with severe nodulocystic acne: unexpected significance: improvement of acanthosis nigricans after oral isotretinoin treatment. *Case Rep Pediatr*, 2015; Article ID 934865
- 1134 Srpa B., Brindley P.J., Mulvenna J. et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*: multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*, 2012; 28 (10): 395-407
- 1135 Srinivaspradab Ch., Sornmayura P., Champlakorn N. et al. Fine Needle Aspiration Cytology of Parathyroid Carcinoma Mimic Hurthle Cell Thyroid Neoplasm. *Case Rep Endocrinol* 2014; Article ID 680876

- 1136 Srivastava M, Chowdhury S, Visha G et al. Verrucous carcinoma of tongue: four reported cases in tertiary hospital of Jharkhand. *Surg Oncol Clin Pract J*, 2020; 3 (1): 1012-1015.
- 1137 Stadler Z K., Salo-Mullen E., Zhang L et al. Juvenile polyposis syndrome presenting with familial gastric cancer and massive gastric polyposis. *J Clinical Oncol*, 2012; 30 (25): e229-e232.
- 1138 Stevens J., Van Den Brandt P A., Goldbohm R A., Schouten L J. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. The Netherlands Cohort Study. *Gastroenterol*, 2010; 138: 1704-1713.
- 1139 Stefanovic A., Lossos I S. Extracanal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009; 114: 501-510.
- 1140 Sclarova-Foucher E., Colombet M., Ries L A G. et al. International incidence of childhood cancer 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*, 2017; 18: 719-731.
- 1141 Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 185: 247-261.
- 1142 Stone T.W., McPherson M., Darlington L.G. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. *EBioMedicine*, 2018; 30: 14-28.
- 1143 Stoopler E.T., Almeida L., Solicito T.P. Oral lesions associated with Fanconi anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2017; 39 (2): 175-176.
- 1144 Smit J.H.M.B., Coelen R.J.S., Jong M.C., Dong C.H.S. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)*, 2010; 12 (8): 509-522.
- 1145 Siraakus C.A., Papageorgiou T., Premkumar A. et al. Ovarian lesions in cancer complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4359-4366.
- 1146 Srinanese D., Tranfa F., Finelli M. et al. Hepatitis C virus infection in ocular adnexal lymphomas. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 (10): 1295-1299.
- 1147 Su F., Vinos A., Millagre C. et al. RAS Mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*, 2012; 366: 207-215.
- 1148 Sundaram V.K., Subramanian S., Chinumuthu L., Ch. Dharmanathan A. Fraser syndrome: A rare syndrome with *WT1* gene mutation. *Int J Contemp Pediatr*, 2017; 4 (3): 1101-1103.
- 1149 Suresh K.V., Shenai P., Chitra L. Peutz-Jeghers syndrome in siblings with palmar-planar pigmentation. *JIAOMR*, 2011; 23 (1): 68-72.
- 1150 Sylbert V.P., McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1227-1238.
- 1151 Szychoł E., Apps J., Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*, 2014; 3 (1): 12-24.
- 1152 Ta H.Q., Ivey M.L., Friserson H.F. et al. Checkpoint kinase 2 negatively regulates androgen sensitivity and prostate cancer cell growth. *Cancer Res*, 2015; 75: 5093-5105.
- 1153 Tabari L., Hareford J.R., Achar M.I. et al. Clinical management and tumor surveillance recommendations of inherited mismatch repair deficiency in childhood. *Clin Cancer Res*, 2017; 23 (11): e32-e37.
- 1154 Tahara T., Shibata T., Okubo M. et al. A Case of Plummer-Vinson syndrome showing rapid improvement of dysphagia and esophageal web after two weeks of iron therapy. *Case Rep Gastroenterol*, 2014; 8: 21-215.
- 1155 Taheri D., Afshar Moghadam N., Mahzoni P. et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Adv Biomed Res*, 2013; 2: 35-39.
- 1156 Taidé D.V., Bendre P.S., Redkar R., Hambarde S. Adrenal masses associated with Beckwith-Wiedemann syndrome in the newborn. *Pediatr Surg*, 2010; 7: 209-210.
- 1157 Taj F.T., Vupporla D., Raichur S., Ardeshtani J. Werner's syndrome: a case report and review of literature. *Our Dermatol Online*, 2018; 9 (2): 148-151.
- 1158 Taja-Chavez L., Vida-Mullán S., Gutierrez-Hernandez O. et al. Identification of a novel germ-line mutation in the *TP53* gene in a Mexican family with Li-Fraumeni syndrome. *World J Surg Oncol*, 2009; 7: 97-104.
- 1159 Tamimi R.M., Hankinson S.E., Spiegelman D. et al. Common ataxia trialleles as a mutated haplotypes and risk of breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res*, 2004; 6: R416-R422.
- 1160 Tamura K., Nishimori I., Ito T. et al. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol*, 2010; 16 (36): 4515-4518.
- 1161 Tan M.-H., Mester J.L., Ngoow J. et al. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline *PTEN* Mutations. *Clin Cancer Res*, 2012; 18 (2): 400-407.
- 1162 Tanabe F., Kasai H., Morimoto M. et al. Novel heterogeneous *CHS1* mutations identified in five Japanese patients with Chediak-Higashi syndrome. *Case Rep Med*, 2010; Article ID 464671.
- 1163 Tartaglia M., Gelb B.D., Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Bes Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011; 25 (1): 161-179.
- 1164 Taskiran M., Ranku A., Pukkala E. et al. Extended follow-up of the Finnish cartilage hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin's lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet Part A*, 2008; 146A: 2370-2375.
- 1165 Tay Sancier Haveri F.T., Inamdar A.C. A cross-sectional, prospective study of cutaneous lesions in newborn. *ISRN Dermatol*, 2014; Article ID 360590.
- 1166 Taxebi N., Khodaei H. Bloom's syndrome in a 12-year-old Iranian girl. *Indian J Hum Genet*, 2008; 14 (3): 103-105.
- 1167 Taylor Ph.R., Prevention of Gastric Cancer: A Miss. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99 (2): 101-103.
- 1168 Tchekmedyian A., Amos C.J., Sherri J. Bale et al. Findings from the Peutz-Jeghers Syndrome Registry of Uruguay. *PLoS ONE*, 2013; 8 (11): e79639-e79646.
- 1169 Teixeira F., Menegazzo C.A.M., do Couto Netto S.D. et al. Pancreatoduodenectomy in patients with type 1 Neurofibromatosis: report of two cases and literature review. *Int J Surg Case Rep*, 2016; 27: 36-40.
- 1170 Teixeira L.F., Shields C.L., Marr B. et al. Bilateral retinal vasculopathy in a patient with dyskeratosis congenita. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126 (1): 134-135.
- 1171 Tenorio J., Anas P., Martinez-Glez V. et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis*, 2014; 9: 138-145.
- 1172 Teresa B.G., Hernández-Gómez M., Frias S. DNA damage as a driver for growth delay, chromosomal instability syndromes with intra-uterine growth retardation. *BioMed Rev Int*, 2017; Article ID 8193892.
- 1173 Teschler P., Macrae F.A., Spoor T. et al. Surveillance of FAP: a prospective blinded comparison of capsule endoscopy and other GI imaging to detect small bowel polyps. *Hered Cancer Clin Pract*, 2010; 8: 3-9.
- 1174 The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child*, 2000; 82: 400-406.

- 1175 Thompson L D R. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2007; 1: 81-86.
- 1176 Thorsen Y R., Roxas A., Kroiss R. et al. Contributions of *ATM* mutations to familial breast and ovarian cancer. *Cancer Res*. 2003; 63: 3325-3333.
- 1177 Tse J A., O'Neira E S., Weaver D L. et al. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *Natl Cancer Inst*. 2013; 105 (14): 1043-1049.
- 1178 Tjanahy L D., Lehrke H D., Chandan V S. et al. Diffuse adenomatosis and hepatocellular carcinoma treated with liver transplantation in an adolescent female with Kabuki syndrome with a novel *KMT2D* gene mutation. *Case Rep Pediatr*. 2019; Article ID 7983824.
- 1179 Tschakowitz M D., Hodgeson S V. Fanconi anemia. *J Med Genet*. 2003; 40: 1-10.
- 1180 Tsalma W A A., Siogopoulos V., Huizing M T. A clitoral verrucous carcinoma in an area of lichen planus has aggressive features. *World J Surg Oncol*. 2017; 15: 7-11.
- 1181 To V Sh H., Chan J Y W., Tsang R K Y., Wei W I. Review of salivary gland neoplasms. *ISRN Otolaryngol*. 2012; Article ID 872982.
- 1182 Toda K S., Kikuchi L., Chagas A L. et al. Hepatocellular carcinoma related to schistosoma mansoni infection: case series and literature review. *J Clin Translat Hepatol*. 2015; 3: 260-264.
- 1183 Toledo J J., Asencio-Duran M., Garcia-Martinez J R., Lopez-Guerra A. Use of OCT angiography in choroidal melanocytic tumors. *J Ophthalmol*. 2017; Article ID 1573154.
- 1184 Tomashek L. Lung Cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10: 963-979.
- 1185 Tomasson K., Gudmundsson G., Brøn H., Rafnsson V. Malignant mesothelioma incidence by nation-wide cancer registry - a population-based study. *J Occupation Med Toxicol*. 2016; 11: 37-43.
- 1186 Tong G-X., Hernandez O., Yee H T. et al. Human T-lymphotropic virus type-1 related adult T-cell leukemia/lymphoma presenting as a parotid mass diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Cytopathol*. 2004; 31: 333-337.
- 1187 Topic A., Ljubic M., Radojkovic D. Alpha-1-antitrypsin in pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon*. 2012; 12: e7042.
- 1188 Torkzadeh P., Moradizadeh G., Shams B. et al. Periodontal management of a patient with Kiefer syndrome. *AJDR*. 2012; 4 (2): 67-71.
- 1189 Torre L A., Bray F., Siegel R L. et al. Global cancer statistics. 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
- 1190 Torre L A., Islami F., Siegel R L. et al. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26 (4): 444-457.
- 1191 Torre L A., Trabert B., DeSantis C E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 284-296.
- 1192 Torre M A., Escovar F J., Gonzalez J M G. et al. Anal squamous cell carcinoma in chronic severe perianal Crohn's disease. *Cir Esp*. 2016; 94 (3): 182-200.
- 1193 Tortolo A., Basella E., Nagore E. et al. Delineation of the various shapes and patients of nevus. *Eur J Dermatol*. 2005; 15 (6): 439-50.
- 1194 Toss A., Tomasello Ch., Ravazzoni E. et al. Hereditary ovarian cancer: not only *BRCA1* and *2* genes. *BioMed Res Int*. 2015; Article ID 341723.
- 1195 Tosun H B., Serbest S., Turk B A., Gumustas S A., Uludag A. Giant malignant peripheral nerve sheath tumor of thigh in an adolescent with neurofibromatosis type 1: a case report. *Int Med Case Rep J*. 2015; 8: 267-271.
- 1196 Trabelsi A B S., Issaoui D., Ksina M. Sclerosing cholangitis in Behcet's Disease. *Case Rep Med*. 2013; Article ID 692980.
- 1197 Tran M T., Gali L., Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir. *Respiratory Case Reports*. 2018; 6 (8): e00371.
- 1198 Trivedi T., Samson M L., Orekova O., Roy S. Obesity as a risk factor for prostate cancer: a clinical review. *Integr Cancer Sci Therap*. 2016; 3 (1): 366-369.
- 1199 Trivedi V., Gumaste V V., Lau S H., Baum J. Gallbladder adenoma-carcinoma or dysplasia-carcinoma sequence? *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 4 (10): 735-737.
- 1200 Trufant J., Robinson M., Patel R. Brooke-Spiegler syndrome. *Dermatol Online J*. 2012; 18 (12): 16.
- 1201 Tsai J F., Chuang L Y., Jeng J E. et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer*. 2001; 84 (5): 709-713.
- 1202 Tsai Y-T., Lee Ch-H., Ho W-Ch. et al. Status and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (12): 1514-1523.
- 1203 Tsang F J., Maasips S., Tels W., Clark S K., Peutz-Jeghers syndrome and carcinoma of the breast: call for new breast imaging surveillance guidelines. *Breast Cancer Res*. 2013; 15: P46.
- 1204 Tuccione M., Filion K B., Yin H. et al. Proglutazone use and risk of bladder cancer: population-based cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i1541.
- 1205 Turner J H., Reh D D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of Population-based data. *Head Neck*. 2012; 34: 877-885.
- 1206 Tyson G L., El-Serag H B. Risk factors of cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011; 54 (1): 173-184.
- 1207 Uccello M., Mauguerra G., Cornese T. et al. Risk of hepatocellular carcinoma in workers exposed to chemicals. *Hepat Mon*. 2012; 12: e5943.
- 1208 Ueki A., Kisu I., Banno K. et al. Gynecological tumors in patients with Peutz-Jeghers syndrome (PJS). *Open J Genet*. 2011; 1: 65-69.
- 1209 UNAIDS. HPV, HIV and cervical cancer. *UNAIDS 2016 Reference*.
- 1210 Urhøj S K., Ranschow-Nielsen O., Hansen A V. et al. Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2017; 140: 246-247.
- 1211 Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 809-819.
- 1212 Vamolla L., Lahner E., Amabile B. Risk for gastric neoplasms in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (12): 1279-1285.
- 1213 Varshney N., Kebede A A., Owusu-Dapaah H. et al. A review of von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer FH*. 2017; 4 (3): 20-29.
- 1214 Vaughan T L., Stewart P A., Teschke K. et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 376-384.
- 1215 Vodel-Krogh S., Nielsen S F., Schou P., Nordesgaard B G. Morbidity and mortality in 7,684 women according to personal hair dye use: the Copenhagen City Heart Study followed for 37 years. *PLoS ONE*. 2016; 11 (3): e0151636.
- 1216 Velluier E., Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2014; 1: 9-15.
- 1217 Vencesio T., Basamo A., D'Agostino V G., Ranzani G N. *MUTYH* associated polyposis (MAP), the syndrome implicating base excision repair in inherited predisposition to colorectal tumors. *Front Oncol*. 2012; 2: 83.

- 1218 Verdooghe S.H., Bovée J.V., Pansuriya T.C. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier Disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *The Oncologist*, 2011, 16 (12): 1771-1779
- 1219 Vicente O.P., Marques N.A., Ayvaz L.B., Escoda C.G. Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases. *Med Oral P Patol Oral Cir Bucal*, 2008, 13 (9): E582-588
- 1220 Vicens L.J., Henley S.J., Watson M. et al. Human Papillomavirus-associated cancers. *United States*, 2008-2012. *MMWR*, 2016, 65 (26): 661-666
- 1221 Vieira A.R., Vingeliene S., Chan D.S.M. et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, 2015, 4 (1): 136-146
- 1222 Vieira da Carmo M.A., Caldeira P.C. Binary system of grading epithelial dysplasia in oral leukoplakias. In K. Tanaka (ed). *Carcinogenesis*. IntechOpen, 2013, 25-42
- 1223 Villa A., Woo S.B. Leukoplakia: a diagnostic and management algorithm. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75: 723-734
- 1224 Villarreal D.J.V., Loal F. Phacomatosis pigmentovascularis of cesiofibroma type. *Ann Bras Dermatol*, 2016, 91 (5 Supl 1): S54-6
- 1225 Viswanatha D.S., Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol*, 2007, 60: 1378-1383
- 1226 Vlachos A., Rosenberg Ph.S., Atadadatos E. et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*, 2012, 119 (16): 3815-3819
- 1227 Vogel W.H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Adv Pract Oncol*, 2017, 8: 742-746
- 1228 VoPham T., Bertrand K.A., Hart J.E. et al. Pesticide exposure and liver cancer: a review. *Cancer Causes Control*, 2017, 28 (3): 177-190
- 1229 Vorasubin N., Vira D., Suh J.D. et al. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic oncocyte and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27: 287-292
- 1230 Voskuil D.W., Montminkhof E.M., Elias S.G. et al. Physical activity and endometrial cancer risk: a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16 (4): 639-648
- 1231 Yukawa J., Chism D.D., Sharpless J.L. et al. Metachronous bilateral testicular Leydig-like tumors leading to the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (adrenogenital syndrome). *Case Rep Pathol*, 2015, Article ID 459318
- 1232 Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 2008, doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
- 1233 Waish M.D., Buchanan D.D., Cummings M.C. et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (7): 2214-2224
- 1234 Wang A., Wang Sh., Zhu Ch. et al. Coffee and cancer risk: a meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Rep*, 2016, 6: 3571-3573
- 1235 Wang F., Herrington M., Larsson J., Pernert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, 2003, 2: 4-8
- 1236 Wang L., Vargas H., French S.W. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124: 1471-1475
- 1237 Wang S.S., Slager S.L., Brennan P. et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*, 2007, 109 (8): 3479-3488
- 1238 Wang X.-Q., Terry P.D., Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (18): 2204-2213
- 1239 Wang W., Yu R., Tan W. et al. A patient with glycogen storage disease type Ia combined with chronic hepatitis B infection: a case report. *BMC Medical Genetics*, 2019, 20: 85
- 1240 Wang L., Zhou J., Xu Y. et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Europ J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28 (3): 261-266
- 1241 Wardlaw R., Smith, W. Gastric carcinoid tumors. *Ochsner J*, 2008, 8: 191-196
- 1242 Warenberg D., Reuter D., Scott Ch S. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (2): 161-176
- 1243 Warko P.D., Boek T.L., Reed S.D. et al. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control*, 2017, 28 (8): 819-828
- 1244 Wasielewski M., Oul A.A., Vermeulen J. et al. Increased *MLTTH* mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124 (3): 635-641
- 1245 Weber-Lassalle N., Hauke J., Ramser J. et al. BRIP1, loss of function mutations confer high risk for familial ovarian cancer but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2018, 20: 7-12
- 1246 Wei M.-H., Blake P.W., Shevchenko J. and Toro J.R. The Foliclinic mutation database: an online database of mutations associated with Bart Hogg Dubé syndrome. *Hum Mutat*, 2009, 30 (9): E880-E890
- 1247 Weksberg R., Shuman Ch., Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Europ J Human Genet*, 2010, 18: 8-14
- 1248 Wellner R., Beaumont J.J., Petersen S.J., Alexeeff G.V. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 2015, 72: 151-159
- 1249 Wijesin S., Ormogeunje O., Banigbove V., Kausha M. Anal cancer in pregnancy. *Internet J Gynecol Obstetr*, 2010, 15: 2-14
- 1250 Wilson D.B., Link D.C., Mason Ph.J., Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Annals of Medicine*, 2014, 46: 353-363
- 1251 Wilcox R., Perpich M., Noffsinger A. et al. Hereditary diffuse gastric cancer multidisciplinary case report with review of the literature. *Pathol Res Int*, 2011, Article ID 845821
- 1252 Wimmer K., Kratz C.P. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica*, 2010, 95 (5): 699-701
- 1253 Win A.K., Cleary S.P., Dowty J.G. et al. Cancer risks for monoallelic *MLTTH* mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2011, 129 (9): 2256-2262
- 1254 Win A.K., Reece J.C., Dowty J.G. et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MLTTH*. *Int J Cancer*, 2016, 139 (7): 1557-1563
- 1255 Wong A., Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: how can pathological features and risk assessment? *BioMed Research International*, 2015, Article ID 219012
- 1256 Wong J.R., Morton L.M., Tucker M.A. et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retu-

- noblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2014; 32 (29): 3284-3292.
1257. Wong M.C.S., Fung F.D.H., Leung C. et al. The global epidemiology of bladder cancer: a jointpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Reps*, 2018; 8: 1129-1140.
 1258. Wong M.C.S., Jiang J.Y., Goggins W.B. et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Sci Rep*, 2017; 7: 45846.
 1259. Wong Y.-K., Cheng J.Ch.-F. Vermilionectomy for actinic keratosis of the lower lip. *Asian J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 17 (1): 52-56.
 1260. Work M.E., Reimers L.L., Quanté A.S. et al. Changes in mammographic density over time in breast cancer cases and women at high risk for breast cancer. *Int J Cancer*, 2014; 135: 1740-1744.
 1261. Wormald B., Eloribany S., Hanson H. et al. Scroli-Leydig cell tumour and DICER1 mutation: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018; Article ID 7927362.
 1262. Wozniak M.B., Brennan P., Brenner D.R. et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2015; 137: 1953-1966.
 1263. Wroblewski L.E., Peek R.M., Wilson K.T. Helicobacter Pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiol Reviews*, 2010; 713-739.
 1264. Wu G.H.-M., Boucher B.J., Chiu Y.-H. Impact of chewing betel-nut (Areca catechu) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections. *Public Health Nutrition*, 2008; 12 (1): 129-135.
 1265. Wu Q.-J., Li Y.-Y., Tu Ch. et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Reps*, 2015; 5: 14243.
 1266. Wu X., Matanoski G., Dr Chen V.W. et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*, 2008; 113 (10 suppl): 2873-2882.
 1267. Wu Y., Sun W., Liu H., Zhang D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2019; Article ID 8584130.
 1268. Xavier S.P., Ribeiro M.C., Gonçalves L. et al. Clinical, microscopic and imaging findings associated to McCune-Albright syndrome: report of two cases. *Braz Dent J*, 2008; 19 (2): 14-17.
 1269. Xie B., Zhang G., Wang X., Xu X. Body mass index and incidence of nonaggressive and aggressive prostate cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*, 2017; 8 (57): 97584-97592.
 1270. Xie X., Luo X., Xie M. et al. Risk of lung cancer in Parkinson's disease. *Oncotarget*, 2016; 7 (47): 77319-77325.
 1271. Xie Y., Jiang Y., Yang X., Wang A., Zheng Y., Wan X., Sang X., Wang K., Zhang D., Xu J., Li F., Zhao H. Response of BRCA1-mutated gallbladder cancer to olaparib: a case report. *World J Gastroenterol*, 2016; 22 (46): 10254-10259.
 1272. Xu L., Lin D., Yin D., Koefler H.P. An emerging role of PARK2 in cancer. *J Mol Med*, 2014; 92: 31-42.
 1273. Yadav P., Mendiratta V., Rama Sh., and Chander R. Nevus comedonicus syndrome. *Indian J Dermatol*, 2015; 60 (4): 421-425.
 1274. Yael R., Stella B., Dan G. Primary vulvar sarcoma in an adolescent Li Fraumeni patient. *Gynecol & Obstet Case Reps*, 2015; 1 (1): 6-7.
 1275. Yaghoobi R., Alamshahi F., Bagherani N. et al. Squamous cell carcinoma of the toenail bed: a case report. *Glob Dermatol*, 2015; 2 (5): 202-204.
 1276. Yamataka K., Miyatani H., Yoshida Y. et al. Malignant transformation of a gastric hyperplastic polyp in a context of Helicobacter pylori-negative autoimmune gastritis: a case report. *BMC Gastroenterol*, 2016; 16: 130-136.
 1277. Yamashita Sh., Suzuki Sh., Suzuki S., Shimura H., Saenko V. Lessons from Fukushima: Latest findings of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. *Thyroid*, 2018; 28 (1): 11-22.
 1278. Yang H., Testa J.R., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*, 2008; 9 (2-3): 147-157.
 1279. Yang H.-Y., Chen P.-Ch., Wang J.-D. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. *BioMed Res Int*, 2014; Article ID 569325.
 1280. Yang J.Y., Sohn Y.B., Lee J.-S. et al. Rare presentation of Rothmund-Thomson syndrome with predominantly cutaneous findings. *JAAD Case Reports*, 2017; 3: 172-174.
 1281. Yang T.Y.O., Cairns B.J., Allen N. et al. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *Br J Cancer*, 2012; 107: 169-175.
 1282. Yang X., Chen X., Zhuang M. et al. Smoking and alcohol drinking in relation to the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in China. *Sci Reps*, 2017; 17249.
 1283. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. one hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 3063-3072.
 1284. Yardimci G., Kutilbay Z., Engin B., Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*, 2014; 2 (12): 866-872.
 1285. Yasumizu M., Nishigori Ch., Kawaguchi M. et al. Malignant skin tumors in patients with oculocutaneous albinism. *J Pigmentary Disorders*, 2015; 2: 10-14.
 1286. Yeh Ch.-Ch., Su F.-H., Tzeng Ch.-R. et al. Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study. *PLOS ONE*, 2018; 13 (3): e0194011.
 1287. Yildirim V., Pausch N.C., Halama D. et al. Is radical surgery of an inverted papilloma of the maxillary sinus obsolete? A case report. *J Medical Case Reports*, 2016; 10: 341-345.
 1288. Yokoyama T., Takekura K., Sugimoto N. et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer*, 2018; 18: 576-579.
 1289. Yoradjan A., Enokikara M.M.S., Paschoal F.M. Spitz nevus and Reed nevus. *An Bras Dermatol*, 2012; 87 (3): 349-59.
 1290. Yoshida G.J., Fuchimoto Y., Osumi T. et al. Li-Fraumeni syndrome with simultaneous osteosarcoma and liver cancer: increased expression of a CD44 variant isoform after chemotherapy. *BMC Cancer*, 2012; 12: 444-448.
 1291. Yoshida T., Tajika M., Tanaka T. et al. The features of colorectal tumors in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Intern Med*, 2017; 56: 295-300.
 1292. Yoshikawa T., Abo T., Amano H. et al. Metachronous triple cancer associated with Peutz-Jeghers syndrome treated with curative surgery: a case report. *Surg Case Rep*, 2018; 4: 84.

1293. Young R.P., Hopkins R.J., Etzel C., El-Zein R. Genetics of lung cancer susceptibility and COPD. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 622-623.
1294. Yuk J. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. *Paed J*, 2016; 4: e2374.
1295. Yumrukçıl F., Durik Y., Çınar A., Eralp L. Fourth primary malignant tumor in a patient with possible Li-Fraumeni syndrome: synchronous diagnosis of postirradiation sarcoma, cutaneous relapse of a previous soft tissue sarcoma, and lung adenocarcinoma. *Case Rep Orthopedics*, 2014; Article ID 597207.
1296. Zaghloul M.S. Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Natl Cancer Inst*, 2012; 24: 151-159.
1297. Zaidi S.F. Helicobacter pylori associated Asian enigma: Does diet decrease distinction? *World J Gastrointest Oncol*, 2016; 8 (4): 341-350.
1298. Zain N.M., Seriramulu N.P., Chelliah K.K. Bone mineral density and breast cancer risk factors among premenopausal and postmenopausal women – a systematic review. *Asian Pacific J Cancer Prevent*, 2016; 17: 3229-3235.
1299. Zamanian A., Farshchian M. Neoplastic skin lesions in Iranian renal transplant recipients: The role of immunosuppressive therapy. *J Drugs Dermatol*, 2007; 6 (7): 687-690.
1300. Zanini M., Filho C.A.M., Paschoal F.M., Voci F.L. Sutton's Nevus simulating cockade nevus: report of a case. *An Bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 2004; 79 (6): 721-723.
1301. Zeybek A., Şahan L., Çelik Ö.I. et al. Birt Hogg Dubé syndrome: a case report. *J Pulmon Res Med*, 2013; S14: 008.
1302. Zhang J., Prizment A.E., Dhakal I.B., Anderson K.E. Cholecystectomy, gallstones, tonsillectomy, and pancreatic cancer risk: a population-based case-control study in Minnesota. *Br J Cancer*, 2014; 110: 2348-2353.
1303. Zhang J., Walsh M.P., Wu G. et al. Germ-line mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2336-2346.
1304. Zhang J.J.H., Reichard Ch.A., Plesce T.P., Klein E.A. A case of prostate cancer in Lynch syndrome. *Urology*, 2016; 95: 25-29.
1305. Zhang Sh-K., Guo L.-W., Chen Q. et al. The association between human papillomavirus 16 and esophageal cancer in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015; 15: 99-106.
1306. Zhang Y., Holford T.R., Leaderer B. et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol*, 2007; 165: 1255-1264.
1307. Zhang Y., Ke Y., Zheng X. et al. Correlation between genotype and phenotype in three families with Peutz-Jeghers Syndrome. *Experimental Therapeutic Med*, 2017; 13: 507-514.
1308. Zhang Y., Shu X.-O., Gao Y.-T. et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among nonsmoking Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16 (11): 2432-2436.
1309. Zhang Z.-W., Abdullahi M., Farthing M.J.G. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and Helicobacter pylori. *Gut*, 2002; 50: 165-169.
1310. Zhao X., Yue Ch. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol*, 2012; 3 (3): 189-208.
1311. Zhao Z.-Y., Jiang Y.-L., Li B.-R. et al. Close and regular surveillance is key to prevent severe complications for Peutz-Jeghers syndrome patients without gastrointestinal polyps: case report of a novel *STK11* mutation (c.471_472delCT) in a Chinese girl. *BMC Surgery*, 2018; 18: 24-28.
1312. Zhang J.-F., Mo H.-Y., Wang Zh.-Zh. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*, 2014; 7 (10): 3410-3414.
1313. Zheng Y., Song X., Chen H. et al. Arsenical keratosis coexists with chloracne. *Toxicol Commun*, 2017; 1 (1): 1-14.
1314. Zimmermann M.B., Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res*, 2015; 8: 8-28.
1315. Zografos G.N., Vasiladis G.K., Zagouri F. et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol*, 2010; 8: 14-17.
1316. Zuccolo L., Harris R., Gunnell D. et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17 (9): 2325-2336.
1317. Zwaan S.E., Haass N.K. Genetics of basal cell carcinoma. *Australasian J Dermatol*, 2010; 51: 81-94.
1318. Zuhlke K.A., Ray A.M., Okoth L.A. et al. Identification of a novel *NBN* truncating mutation in a family with hereditary prostate cancer. *Fam Cancer*, 2012; 11 (4): 595-600.
1319. Zylberberg H.M., Sultan K., Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: one family's story. *World J Clin Cases*, 2018; 6 (1): 1-5.

РАМИЗ БАХТИЯР ОГЛЫ БАЙРАМОВ

*(профессор кафедры онкологии Азербайджанского Медицинского
Университета, доктор медицинских наук)*

E-mail: ramizbayramov@gmail.com

**ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ
РАЗВИТИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

RAMIZ BAKHTIYAR OGHU BAYRAMOV

(PhD, D.Sc. in Medicine, professor at the department of oncology, Azerbaijan Medical University)

**FACTORS AND DISORDERS CONTRIBUTING TO THE
DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS**

Издатель: **Акиф Денгизале**

Литредактор: **Нанля Аскерова**

Оператор: **Фарид Байрамлы**

Подписано к печати 23.06.2021

Формат 60х84 1/8

Физ. п.л. 69

Гарнитура Times

Бумага мелованная

Заказ 38, Тираж 250 экз.

Книга подготовлена к изданию
и отпечатана в типографии «**APOSTROF-A**»

Тел.: (+99412) 432 51 04

(+99450) 313 07 06

E-mail: apostrof0706@gmail.com

РАМИЗ БАЙРАМОВ

ФАКТОРЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ,
способствующие развитию
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Баку - «АПОСТРОФ-А» - 2021

